



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/00, 31/70, 31/40 // (A61K 31/70, 31:60, 31:435, 31:445) (A61K 31/40, 31:60, 31:435, 31:445)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/56365 (43) Date de publication internationale: 17 décembre 1998 (17.12.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01172 (22) Date de dépôt international: 9 juin 1998 (09.06.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/07368 13 juin 1997 (13.06.97) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Velperweg 76, NL-6824 BN Arnhem (NL). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNAT, André [FR/FR]; 14, chemin de Maurens, F-31270 Cugnaux (FR). HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR). PETITOU, Maurice [FR/FR]; 65, rue du Javelot, F-75645 Paris Cedex 13 (FR). VAN AMSTERDAM, Ronald [DE/NL]; Spieker 24, NL-5341 SE Oss (NL). (74) Mandataire: SANOFI; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LK, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: COMPOSITIONS FOR TREATING AND PREVENTING ARTERIAL THROMBOSIS AND USE OF A FACTOR Xa INHIBITOR ON ITS OWN AND/OR COMBINED WITH A PLATELET ANTIAGGREGATING AGENT (54) Titre: INHIBITEUR DU FACTEUR Xa SEUL OU EN COMBINAISON AVEC UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE, CONTRE LA THROMBOSE ARTERIELLE (57) Abstract <p>The invention concerns the use of direct or indirect selective inhibitors of the Xa factor acting <i>via</i> antithrombin III, on their own or combined with one or several compounds with platelet antiaggregating activity, for preparing medicines for preventing or treating arterial thromboembolism. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing one or several direct or indirect selective inhibitors of Xa factor acting <i>via</i> antithrombin III in association with one or several compounds with platelet antiaggregating activity, and, optionally one or several pharmaceutically acceptable carriers.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs directs ou indirects du facteur Xa agissant <i>via</i> l'antithrombine III, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs composés à activité antiagrégante plaquettaire, pour la préparation de médicaments destinés à prévenir et à traiter les maladies thromboemboliques artérielles. Font également l'objet de l'invention des compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs inhibiteurs sélectifs directs ou indirects du facteur Xa agissant <i>via</i> l'antithrombine III en association avec un ou plusieurs composés à activité antiagrégante plaquettaire, et, éventuellement un ou plusieurs véhicules pharmaceutiquement acceptables.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

INHIBITEUR DU FACTEUR Xa SEUL OU EN COMBINAISON AVEC UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE, CONTRE LA THROMBOSE ARTERIELLE

5 La présente invention a pour objet l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs directs ou indirects du facteur Xa agissant *via* l'antithrombine III, seuls et/ou en combinaison avec un composé à activité antiagréante plaquettaire, pour leur activité dans les maladies thromboemboliques artérielles.

Les compositions pharmaceutiques contenant l'association des principes actifs antithrombotiques et antiagréants plaquettaires font également partie de l'invention.
10 Les principes actifs constituant l'association sont présents à l'état libre ou sous forme d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptable.

Au cours de cette dernière décennie, un grand intérêt a été accordé à l'étude du rôle joué par les plaquettes dans le développement des maladies associées à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, angor, accident vasculaire cérébral, maladies artérielles des membres inférieurs...). D'autre part, le rôle bien établi du processus de la coagulation sanguine dans la thrombose artérielle a permis le développement de nombreux médicaments qui inhibent les diverses enzymes de la coagulation. La découverte du rôle essentiel de la thrombine et du facteur Xa dans le processus thrombotique a conduit à proposer l'utilisation des anticoagulants dans la prévention et le traitement de la thrombose artérielle.
15

20 Parmi les anticoagulants disponibles l'héparine est le médicament privilégié dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques.

L'héparine catalyse notamment *via* l'antithrombine III (AT III) l'inhibition de deux enzymes qui interviennent dans la cascade de la coagulation du sang à savoir, le facteur Xa et le facteur IIa (ou thrombine). L'importance relative de ces deux activités dans l'activité globale de l'héparine reste inconnue. Les préparations d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM), contiennent des chaînes formées de 4 à 30 monosaccharides qui agissent comme l'héparine sur le facteur Xa et sur la thrombine mais qui ont la propriété d'être plus sélectives du facteur Xa que de la thrombine.
25

30 Malgré ce profil d'activité biologique différente, l'héparine de bas poids moléculaire a un effet antithrombotique comme cela a été mis en évidence dans des études sur les animaux et sur des patients souffrant de maladies thromboemboliques ou présentant des risques de formation d'un thrombus (Hirsch J. *et al*, J. Thromb. Hemost., 1987, Leuven, Belgium Leuven University Press, 325-348).

35 A la différence de l'héparine et des HBPM, certains oligosaccharides de synthèse notamment ceux décrits dans EP 84999 ont la propriété d'inhiber sélectivement, *via* l'antithrombine III, le facteur Xa mais ne possèdent aucune activité sur la thrombine.

Ces oligosaccharides de synthèse correspondant au domaine de liaison à l'antithrombine (DLA) de l'héparine sont connus et manifestent une activité antithrombotique dans la thrombose veineuse. Ces composés sont décrits dans EP 529715, EP 621282.

5 L'efficacité de ces oligosaccharides dans la prévention de la thrombose artérielle était peu vraisemblable du fait de leur incapacité à inhiber la thrombine.

En effet, il est connu de longue date dans la littérature que la thrombine joue un rôle clé dans la thrombose artérielle et ceci est encore confirmé par des expériences récentes (L. A. Harker, Blood, 1991, 77, 1006-1012). Les inhibiteurs de thrombine, 10 constituent donc un moyen efficace de prévenir et combattre ce type de thrombose.

On a constaté, en comparant l'efficacité de l'héparine à celles des inhibiteurs directs de thrombine (on appelle inhibiteur direct un inhibiteur qui inhibe la thrombine sans passer par l'intermédiaire de l'AT III) que ces derniers sont beaucoup plus efficaces que l'héparine pour prévenir et traiter la thrombose artérielle (Arteriosclerosis and 15 thrombosis, 1992, 12, 879-885. J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 23, 993-1003). La raison de ce manque d'efficacité est que le complexe héparine/AT III ne peut, pour des raisons d'encombrement stérique, inhiber la thrombine dans un thrombus riche en plaquettes comme l'est un thrombus plaquettaire.

La faible activité de l'héparine par opposition aux inhibiteurs directs est donc liée à son 20 besoin d'utiliser l'AT III. Cette explication est encore justifiée par l'observation récente que les inhibiteurs directs du facteur Xa agissant sans AT III sont également efficaces, dans des modèles animaux de thrombose artérielle (Circulation, 1991, 84, 1741-1748 Thrombosis Haemost., 1995, 74, 640-645).

On s'attendrait donc à ce qu'un composé qui, d'une part agit par l'intermédiaire de l'AT 25 III, et d'autre part n'inhibe pas la thrombine, ne possède aucune activité en thrombose artérielle.

On a maintenant trouvé, selon la présente invention, d'une façon tout à fait 30 surprenante qu'un d'inhibiteur sélectif direct ou indirect du facteur Xa, seul ou en combinaison avec un composé à activité antiagrégante plaquettaire peut être utilisé pour leur activité dans les maladies thromboemboliques d'origine artérielle.

Bien qu'il soit connu, à ce jour, que les anti-facteur Xa et les antiagrégants plaquettaires agissent *via* deux mécanismes d'action différents, la combinaison ou l'association de ces produits pour une utilisation dans les maladies thromboemboliques artérielles n'a jamais été étudiée.

35 Ainsi, la présente invention a pour objet, selon un de ses aspects, l'utilisation d'un ou plusieurs inhibiteurs sélectifs directs ou indirects du facteur Xa seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs composés à activité antiagrégante plaquettaire,

pour la préparation de médicaments destinés à prévenir et à traiter les maladies thromboemboliques d'origine artérielle.

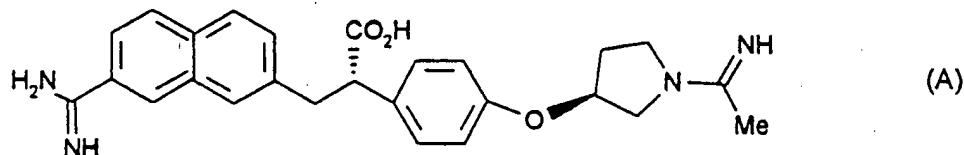
Selon l'invention, on entend par inhibiteur sélectif du facteur Xa un composé capable d'inhiber sélectivement le facteur Xa via l'antithrombine (AT III) mais ne présentant pas d'activité significative vis-à-vis de la thrombine. De préférence, l'inhibiteur n'a aucune activité vis-à-vis de la thrombine.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet, l'utilisation d'un inhibiteur sélectif du facteur Xa agissant via l'AT III, seul ou en combinaison avec un composé à activité antiagrégante plaquettaire, pour la préparation de médicaments destinés à combattre les maladies thromboemboliques d'origine artérielle.

De façon avantageuse, lesdits inhibiteurs directs du facteur Xa sont le DX-9065a et ses analogues. Le DX-9065a est notamment décrit dans Thromb. Haemost. 1994, 71, 314-319 et dans Drugs Fut. 1995, 206, 564-566 et également dans EP 540051.

D'une façon également avantageuse, les inhibiteurs indirects du facteur Xa sont des oligosaccharides de synthèse.

Parmi les inhibiteurs sélectifs directs du facteur Xa, le DX-9065a est particulièrement avantageux, et est constitué par le chlorhydrate pentahydraté de l'acide (2S)-2-[4-[[[(3S)-1-acétimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phényl]-3-(7-amidino-2-naphtyl)propanoïque dont l'acide a la structure (A)

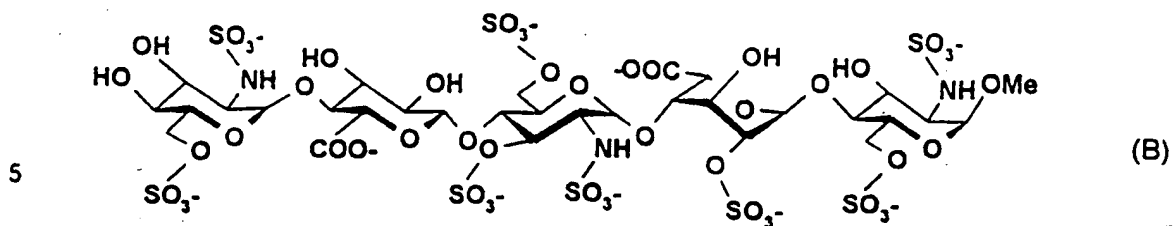


et ses sels pharmaceutiquement acceptables décrit notamment dans Thromb. Haemost. 1994, 71, 314-319 et dans Drugs Fut. 1995, 206, 564-566 et également dans EP 540051.

Parmi les inhibiteurs sélectifs indirects du facteur Xa et de façon avantageuse, les oligosaccharides de synthèse sont des pentasaccharides, tels que ceux revendiqués dans les brevets EP 84999 et US 5,378,829.

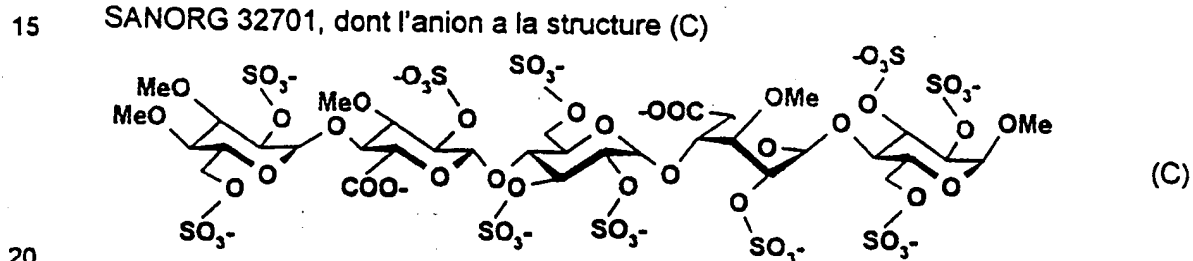
Des pentasaccharides particulièrement avantageux sont notamment le :

Méthyl O-(2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide β -D-glucopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-déoxy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulpho- α -D-glucopyranoside dont l'anion a la structure (B)



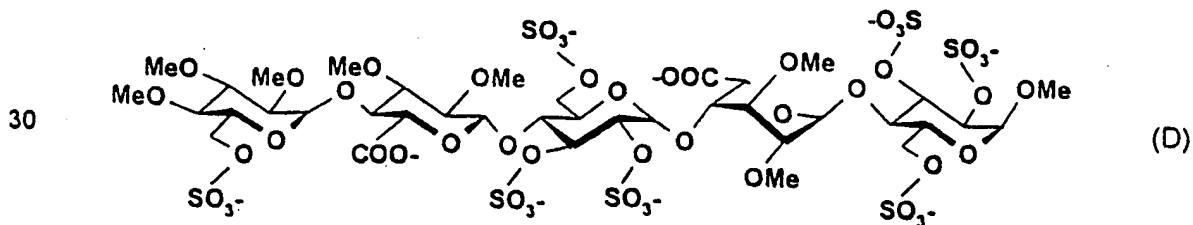
et ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment son sel décasodique, connu sous son nom de code SR 90107 / ORG 31540, décrit dans Chemical Synthesis to Glycoaminoglycans, Supplement to Nature 1991, 350, 30-33, ci-après désigné "PS".

10 Le méthyl O-(3,4-di-O-méthyl-2,6-di-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 3-O-méthyl-2-O-sulfo- β -D-glucopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 3-O-méthyl-2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopyranoside, connu sous son nom de code



20 et ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment son sel de dodécasodium, décrit dans US 5,378,829 ;

25 Le méthyl O-(2,3,4-tri-O-méthyl-6-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 2,3-di-O-méthyl- β -D-glucopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 2,3-di-O-méthyl- α -L-idopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-O-2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopyranoside connu sous son nom de code SANORG 34006 dont l'anion a la structure (D)



et ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment son sel de nonasodium, également décrit dans US 2,378,829.

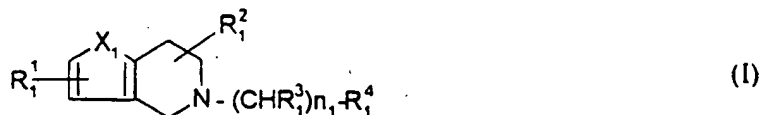
35 Les antiagrégants plaquettaires utilisables en combinaison ou en association avec les oligosaccharides peuvent être de diverses natures comme par exemple des

inhibiteurs de la cyclooxygénase tel que l'aspirine ou bien les antiagrégants plaquettaires décrits dans les groupes I à L ci-dessous, tels que des inhibiteurs de l'ADP tels que la ticlopidine et le clopidogrel, des inhibiteurs de la sérotonine tels que la kétansérine, la ritansérine, le sarpogrelate (MCI-9042), le SR 46349 ou le LY-53857, des inhibiteurs du thromboxane tels que L 670596, SQ 30741, S-145, AA 2414, CV-6504, HN-11500 et ICI-192,605, des inhibiteurs de la thromboxane synthétase tels que l'ozagrel (OKY-046), Y-20811, RS-5186, FCE-22178, le furegrelate (U-63557A) ou des inhibiteurs mixtes du thromboxane et de la thromboxane synthétase ayant les effets combinés tels que le ridogrel (ou R-68070) et l'isbogrel (CV-4151), ou encore des inhibiteurs du complexe de glycoprotéines GP IIb-IIIa tels que le c7E3 ou abciximab, l'integrelin, le SC 52012, le TP 9201, le RO 44-9883, le RO 43-8857, le RO 43-5054, le MK 0383 ou le tirofiban, le Dup 728, le L 703014, le SC 54684, le SC 58053, le GR 144053, le Bibu 104, le Bibu 129 ou encore les dérivés du thiazole tels que SR 121787A et le SR 121566 ; le FK 633, l'orbofiban ; ou encore des composés augmentant la concentration en AMP cyclique intraplaquettaire tels que le PGEI (alprostadil) et la prostacycline (époprostenol), des analogues de prostaglandines tels que l'iloprost et le beraprost, le cicaprost, le taprostène, l'ataprost (OP-41483) et le ciprostène ou encore le dipyridamole ou le cilostazol.

Le composé de formule (B), de préférence sous forme de sel décasodique fait l'objet d'une utilisation préférée selon l'invention et fait également l'objet de l'antithrombotique préféré des compositions pharmaceutiques de l'invention en tant que seul principe actif ou en association avec un antiagrégant plaquettaire.

Les antiagrégants plaquettaires sont avantageusement choisis parmi l'aspirine ou les groupes (I) à (L) ci-après :

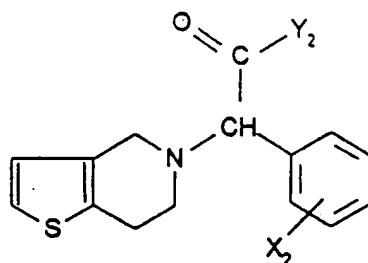
I - La ticlopidine et ses analogues de formule



dans laquelle X_1 représente l'oxygène ou le soufre; R_1^4 représente l'hydrogène ou un radical phényle ou benzoyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, nitro, amino ou sulfonylamino; R_1^1 et R_1^2 représentent chacun au moins un atome ou groupe choisi parmi l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxy, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, nitro ou amino; R_1^3 représente un hydrogène, un halogène ou un groupe

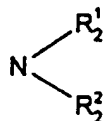
hydroxy, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, nitro ou amino, et n_1 est zéro ou un nombre entier de 1 à 15, les symboles R_1^3 pouvant avoir des significations différentes dans chaque radical CHR_1^3 lorsque n_1 est supérieur à 1, ou un sel d'addition avec un acide ou un dérivé d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé, tels que décrits dans le brevet français FR 2215948.

II - Le clopidogrel et ses analogues de formule

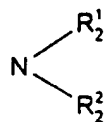


(II)

dans laquelle Y_2 représente un hydroxyle ou un groupe OR_2 dans lequel R_2 est un groupe alcoyle droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien Y_2 représente un groupe

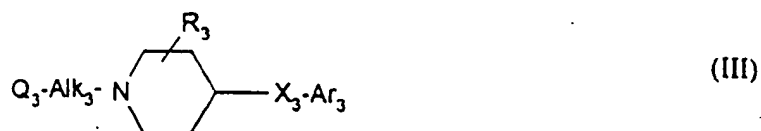


dans lequel R_2^1 et R_2^2 sont chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alcoyle droit ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_2^1 et R_2^2 forment ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un groupe pyrrolidino, morpholino, pipéridino ou benzyl-4-pipérazino ; et X_2 représente l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone ; et leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, lorsque Y_2 représente les groupes OR_2 ou



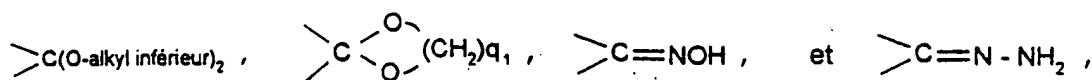
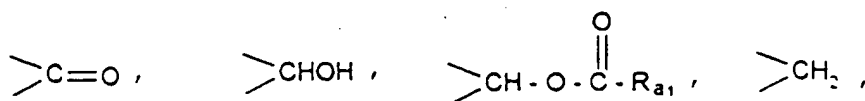
ou avec les bases minérales lorsque Y_2 représente OH, ainsi que les deux énantiomères ou leur mélange, tels que décrits dans le brevet européen EP 99802.

III - La kétansérine et ses analogues de formule :



dans laquelle :

- Ar₃ est un radical aryle ;
- X₃ est un élément choisi parmi le groupe constitué de

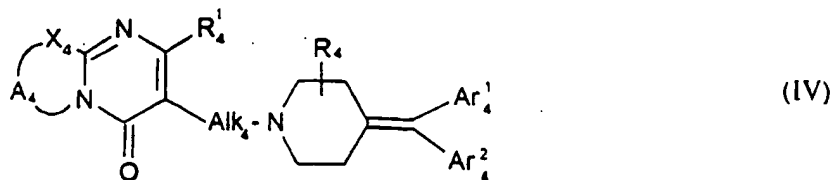


dans lequel ledit Ra₁ est choisi parmi l'hydrogène, ou un alkyle inférieur, et q₁ est 2 ou 3;

- R₃ est un élément choisi parmi un hydrogène, un hydroxy ou un alkyle inférieur ;
- Alk₃ est un alkylène ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; et
- Q₃ est un radical quinazolinyle, la position 1-, 2-, 3-, 4- de celui-ci étant liée à la terminaison de l'enchaînement alkylène, ledit radical quinazolinyle portant à l'une ou à ses deux positions 2 ou 4 un groupe oxo ou thioxo, dans lequel le cycle benzénique dudit radical quinazolinyle est éventuellement substitué par un à trois substituants choisi indépendamment parmi le groupe constitué d'un halogène, d'un alkyle inférieur, d'un alkyloxy inférieur, d'un trifluorométhyle, d'un nitro et d'un cyano, et dans lequel le cycle pyrimidino dudit radical quinazolinyle peut être partiellement ou complètement saturé, ledit cycle pyrimidino pouvant être éventuellement substitué par un à trois substituants indépendamment choisis parmi le groupe constitué d'un alkyle inférieur, d'un aryle, et d'un aryle(alkyle inférieur) ;

dans lequel ledit aryle utilisé dans la définition de Ar₃ et de Q₃ est un cycle choisi dans le groupe constitué d'un phényle, d'un phényle substitué, d'un thiényl et d'un pyridinyle, dans lequel ledit phényle substitué est substitué par 1 à 3 substituants indépendamment choisis dans le groupe constitué d'un halogène, d'un alkyle inférieur, d'un alkyloxy inférieur, d'un trifluorométhyle ou d'un amino, et ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans le brevet européen EP 13612.

IV - Le ritansérine ou un de ses analogues de formule :



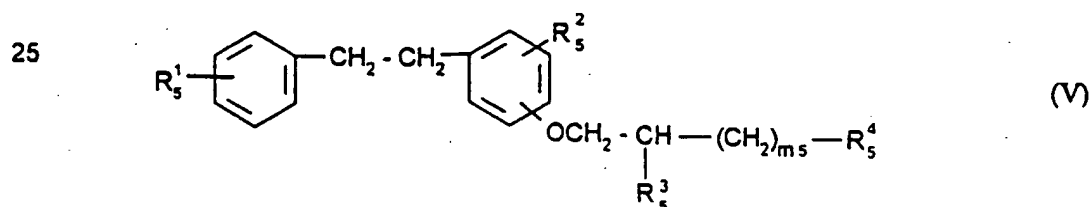
5

dans lequel :

- R_4 est un hydrogène, un hydroxy ou un alkyloxy inférieur ;
- R_4^1 est un membre du groupe constitué d'un hydrogène ou d'un alkyle inférieur ;
- Alk_4 est un radical alkylène inférieur ;
- 10 - X_4 est choisi parmi le groupe constitué de $-S-$, $-CH_2-$, et $-C(R_4^2)=C(R_4^3)-$, lesdits R_4^2 et R_4^3 étant indépendamment l'hydrogène ou un alkyle inférieur ;
- A_4 est un radical bivalent ayant pour formule $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-C(R_4^4)=C(R_4^5)-$

- 15 dans laquelle R_4^4 et R_4^5 sont chacun indépendamment choisi parmi le groupe constitué d'un hydrogène, d'un halogène, d'un amino ou d'un alkyle inférieur ; et
- Ar_4^1 et Ar_4^2 sont choisis indépendamment parmi le groupe constitué de pyridinyle, thiényl et phényle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkyloxy inférieur, et un trifluorométhyle, les formes stéréochimiques
- 20 isomères de ceux-ci ainsi que les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans le brevet européen EP 110435.

V - Le sarpogrelate ou un de ses dérivés de formule :

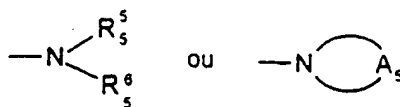


25

dans lequel

- 30 - R_5^1 est un hydrogène, un halogène, un (C_1-C_5) alcoxy ou un (C_2-C_6) dialkylamino ;
- R_5^2 est un hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_5) alcoxy ;
- R_5^3 est un hydrogène, un hydroxy, un $-O-(CH_2)_{n_5}-COOH$ ou un $-O-CO-(CH_2)_{l_5}-COOH$
- dans lequel n_5 est un entier de 1 à 5 et l_5 est un entier de 1 à 3 ;
- R_5^4 est un groupe

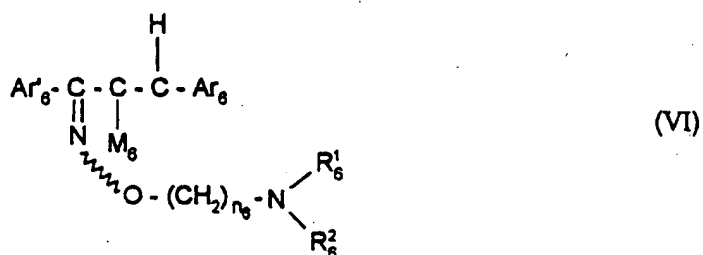
35



5 dans laquelle R_5^5 et R_5^6 sont indépendamment un hydrogène ou un $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyle et A_5 est un $(\text{C}_3\text{-C}_5)$ alkylène ou un $(\text{C}_3\text{-C}_5)$ alkylène substitué par un carboxy ;

- m_5 est un entier de 0 à 5 ; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, tels que décrits dans le brevet européen EP 398326.

10 VI - Les éthers d'oxime de propénone de géométrie trans par rapport à la double liaison éthylénique de formule :



dans laquelle :

- Ar_6 et Ar_6' peuvent désigner chacun indépendamment soit :

20 a) un groupe phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement nitro, hydroxyle, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy de 1 à 4 atomes de carbone, diméthylamino, carboxyalcoxy dans lequel la partie alkyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, l'anthryle-9 ou un groupe naphtyle ;

25 b) un groupe hétéroaromatique choisi parmi les groupes pyridyle, thiényl ou furyl ;

- R_6^1 et R_6^2 désignent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou encore R_6^1 et R_6^2 constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un groupement pyrrolidinyl-1, pipéridino, morpholino ou pipérazinyl-1 ;

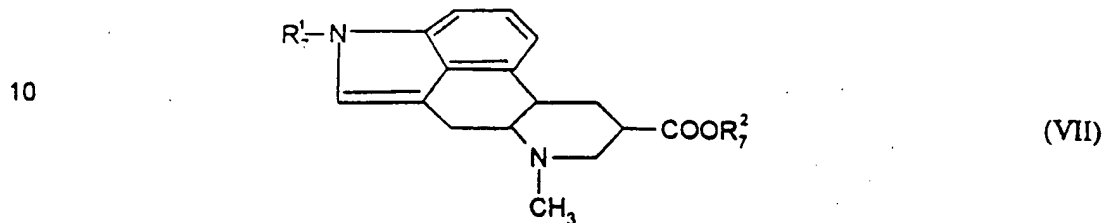
30 - M_6 représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un groupe alkyle droit ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

- n_6 représente 2 ou 3 ;

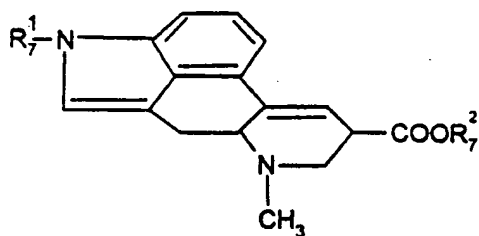
ainsi que leurs sels avec les acides minéraux ou organiques et plus particulièrement le composé connu sous le nom de code SR 46349 B, tels que décrits dans EP 373998.

5

VII - Le LY 53857 ou un de ses analogues de formule :



15



20

dans lesquelles R_7^1 est un hydrogène, un (C_1-C_3) alkyle, un allyle ou un benzyle, et R_7^2 est un (C_2-C_8) monohydroxyalkyle, un (C_2-C_8) dihydroxyalkyle ou un monohydroxycycloalkyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone et les sels de ceux-ci avec des acides pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans US 3,580,916.

25

VIII - Le L 670596 et les dérivés d'acides de tétrahydrocarbazole 1-alkanoïque constitués des composés de formule :

30

acide 9-o-chlorobenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;
 acide 9-(2,4-dichlorobenzyl)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;
 acide 9-p-méthylthiobenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;
 acide 9-p-méthylsulfinylbenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;
 acide 9-p-méthylsulfonylbenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;
 acide (-)9-p-méthylsulfonylbenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

35

acide (+)9-p-méthylsulfonylbenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

acide 9-p-trifluorométhylbenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

acide 9-p-fluorobenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

5 acide 9-m-chlorobenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

acide 9-p-carbométhoxybenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

acide 9-p-diméthylcarbamoyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

acide 9-p-acétylbenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

acide 9-p-diméthylaminosulfonylbenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-
10 acétique ;

acide 9-p-acétamidobenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;

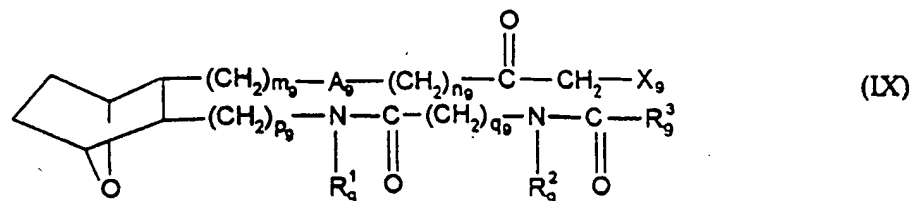
acide 9-p-méthylsulfonamidobenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-
acétique ;

acide 9-p-méthyluréidobenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique et

15 acide 9-p-méthoxybenzyl-6,8-difluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-yl-acétique ;
décrits dans EP 300 676.

IX - Le SQ 30741 ainsi que les composés de structure :

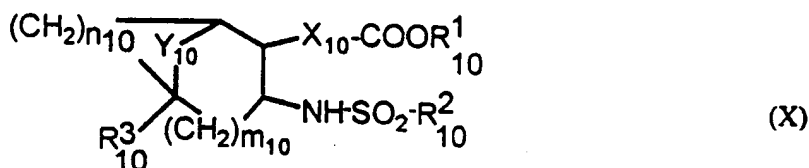
20



dans lequel m_9 est un entier de 0 à 4 ; A_9 est un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; n_9
25 est un entier de 1 à 5 ; X_9 est un halogène, un alcanoyloxy ou un hydroxyle ; p_9 est 1
à 4 ; R_9^1 est H ou un alkyle inférieur ; q_9 est un entier de 1 à 12 ; R_9^2 est H ou un alkyle
inférieur ; et R_9^3 est H, un alkyle inférieur, un alkényle inférieur contenant de 2 à 12
atomes de carbone, un aryle, un arylalkyle, un alcoxy inférieur, un aryloxy, un amino,
un alkylamino ou un arylamino ; dans lesquels l'alkyle inférieur ou l'alkyle seul ou
30 comme élément d'un autre groupe contient de 2 à 12 atomes de carbone et est non
substitué ou substitué par un halogène, un CF_3 , un alcoxy, un aryle, un arylalkyle, un
halogénoaryle, un cycloalkyle, un alkylcycloalkyle, un hydroxy, un alkylamino, un
alkanoylamino, un arylcarbonylamino, un nitro, un cyano, un mercapto ou un
alkylthio ; l'aryle seul ou élément d'un autre groupe contient de 6 à 10 atomes de
35 carbone sur la partie cyclique et est non substitué ou substitué par un ou deux
alkyles inférieurs, 1 ou 2 halogènes, 1 ou 2 groupes hydroxy, 1 ou 2 groupes alcoxy

inférieurs, 1 ou 2 groupes alkylamino, 1 ou 2 groupes alkanoylamino, 1 ou 2 groupes arylcarbonylamino, 1 ou 2 groupes amino, 1 ou 2 groupes nitro, 1 ou 2 groupes cyano, 1 ou 2 groupes mercapto et/ou 1 ou 2 groupes alkylthio ; et le cycloalkyle seul ou élément d'un autre groupe contient de 3 à 12 atomes de carbone, est non substitué ou est substitué par 1 ou 2 halogènes, 1 ou 2 groupes alkyle inférieur, 1 ou 2 groupes alcoxy inférieur, 1 ou 2 groupes hydroxyles, 1 ou 2 groupes alkylamino, 1 ou 2 groupes alkanoylamino, 1 ou 2 groupes arylcarbonylamino, 1 ou 2 groupes amino, 1 ou 2 groupes nitro, 1 ou 2 groupes cyano, 1 ou 2 groupes mercapto et / ou 1 ou 2 groupes alkylthio ; $(CH_2)_{m_9}$, $(CH_2)_{n_9}$ et $(CH_2)_{p_9}$ peuvent être substitués par 1 ou 2 alkyle inférieur et/ou 1 ou 2 substituants halogène ; et $(CH_2)_{q_9}$ peut être substitué par un ou plusieurs halogène, hydroxy, alcoxy, amino, alkylamino, arylamino, carbamoyle, thiocarbamoyle, mercapto, alkylthio, arylthio, cyano ou groupes nitro ; ainsi que tous ses stéréoisomères, tels que décrits dans US 4,638,012.

X - Le S-145 et les composés de formule :

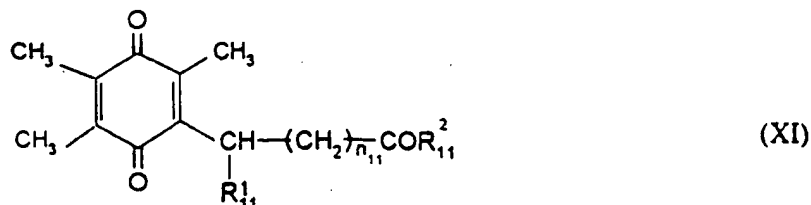


dans lequel :

- R_{10}^1 est un hydrogène ou un alkyle inférieur ;
- R_{10}^2 est un aryle substitué ou non substitué, un aralkyle ou un hétérocycle ;
- R_{10}^3 est un hydrogène ou un méthyle ;
- X_{10} est un alkylène ou un alkénylène qui peut être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor et dont la chaîne peut être interrompue par un oxygène, un soufre et/ou un phénylène ;
- Y_{10} est un alkylène droit ou ramifié ou un alkeneylène, un oxygène ou un soufre ;
- m_{10} est 0 ou 1 ;
- n_{10} est 0, 1, ou 2.

décrits dans EP 226 346.

XI - Le AA 2414 et les composés de formule :



5

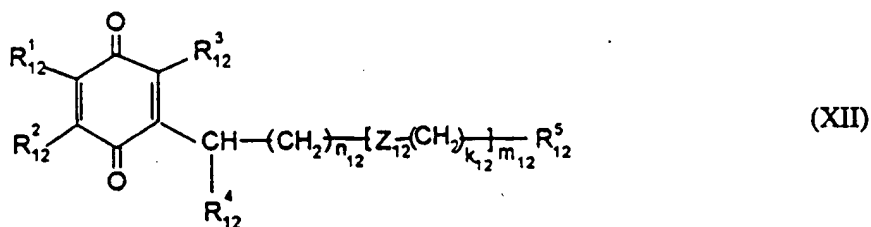
dans laquelle :

- R_{11}^1 est éventuellement un groupe phényle substitué,
- R_{11}^2 est éventuellement un groupe amino substitué et
- n_{11} est un entier de 3 à 10 ou un dérivé hydroquinone de celui-ci, tels que décrits dans EP 232 089 A2

10

XII - Le CV 6504 et les composés de formule :

15



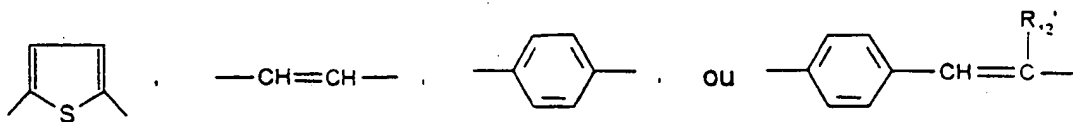
dans laquelle :

20

- R_{12}^1 et R_{12}^2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou hydroxy ou encore R_{12}^1 et R_{12}^2 sont liés pour former $-CH=CH-CH=CH-$;
- R_{12}^3 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R_{12}^4 est un groupe hétérocyclique contenant un atome d'azote qui peut être substitué ;
- R_{12}^5 est un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou hydroxyméthyle qui peut être substitué, ou un groupe carboxyle qui peut être estérifié, ou sous forme d'amide ;
- Z_{12} est

25

30

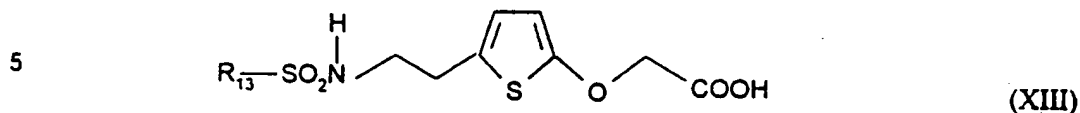


dans lequel R_{12}^4 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

35

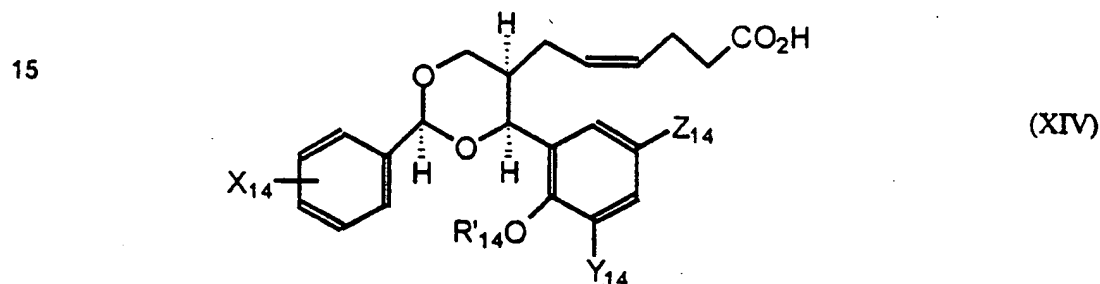
- n_{12} est un entier de 0 à 12, m_{12} est un entier de 0 à 3, et k_{12} est un entier de 0 à 7, avec la limitation que, lorsque m_{12} est 2 ou 3, Z_{12} et k_{12} sont capables de varier de manière appropriée dans l'unité répétée décrite sous [] et les dérivés hydroquinone de ceux-ci décrits dans EP 234729.

XIII - Le HN 11500, Linotroban ainsi que les dérivés de l'acide 2-thiényloxyacétique de formule :



dans laquelle R_{13} est un groupe phényle ou thiényle substitué le cas échéant, une ou plusieurs fois, par un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle ou alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans EP 284 892.

XIV - Le ICI 192605 ou un dérivé de 2,4-diphényl-1,3-dioxane de formule :

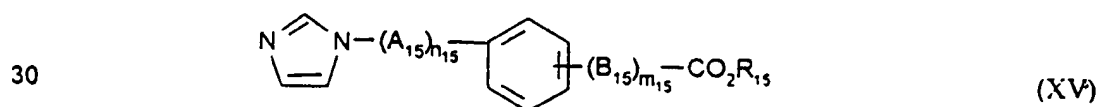


dans laquelle :

- X_{14} est F, Cl, Br, CF_3 , CN, OMe ou NO_2 ;
- Y_{14} ou Z_{14} est indépendamment hydrogène ou F et l'autre est hydrogène ; et
- R'_{14} est un (C_1-C_6) alkyle ;

les groupes en position 2, 4, et 5 du cycle dioxane ayant une stéréochimie-cis ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans EP 201354.

XV - Le OKY 046 ou ozagrel et ses analogues de formule :

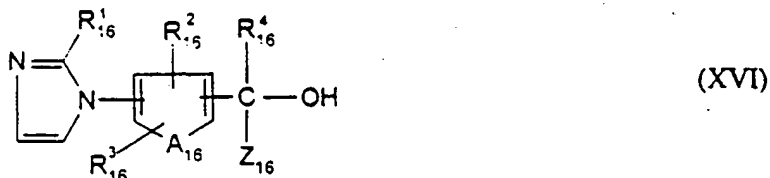


dans laquelle :

- R_{15} est un atome d'hydrogène, ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
- A_{15} et B_{15} , identiques ou différents représentent une liaison, (C_1-C_8) alkylène droit ou ramifié ou un (C_2-C_8) alkénylène ;

- n_{15} et m_{15} identiques ou différents sont 0 ou 1 tandis que A_{15} et B_{15} sont constitués de 2, 3, ou 4 atomes de carbone, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans DE 2923815.

5 XVI - Le Y 20811 et les dérivés d'imidazole de formule :



10

dans laquelle

- chacun des groupes R_{16}^1 et R_{16}^4 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

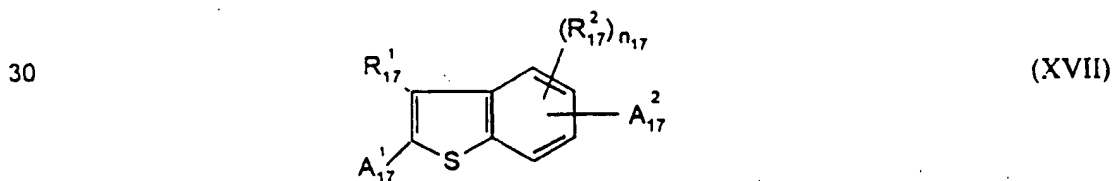
15 - chacun des groupes R_{16}^2 et R_{16}^3 est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe benzyloxy, un groupe phénéthoxy, un groupe nitro ou un groupe amino ;

- A_{16} est un groupe -O-, -S-, -CH=CH- ou -CH=N- ;

20 - Z_{16} est un groupe phényle, un groupe naphthyle, un groupe thiényle, un groupe pyridyle ou un groupe furyle, définition dans laquelle ces noyaux aromatiques (hétérocycliques) comportent 1 à 3 substituants, chaque substituant étant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe hydroxyle, un groupe carboxyle, un groupe alcoxy (en C_1-C_4)-carbonyle, un groupe carboxy(alcoxy en C_1-C_4), un groupe dialkylamino (en C_1-C_4)-alkoxy (en C_1-C_4) et un groupe nitro, ou sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé, tels que

25 décrits dans EP 110996.

XVII - Le RS 5186 et les composés de formule :



30

dans laquelle :

35 - R_{17}^1 et R_{17}^2 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_6-C_{10}) aryle carbocyclique ou un

groupe (C₆-C₁₀)aryle carbocyclique substitué ayant au moins un des substituants (a) ci-après ;

- n₁₇ est 1 ou 2 ;

5 - un des A₁₇¹ ou A₁₇² représente un groupe de formule -Z₁₇-Y₁₇ dans lequel Y₁₇ représente un groupe imidazolyle ou pyridyle et Z₁₇ représente un groupe méthylène, éthylène, triméthylène ou vinylène ou un groupe méthylène, éthylène, triméthylène ou vinylène ayant au moins un des substituants (b) ci-après ;

10 - l'autre, qui est soit A₁₇¹ soit A₁₇² représente un groupe de formule -W₁₇-COOH, dans lequel W₁₇ représente une liaison, un groupe méthylène, un groupe =CH-, un groupe éthylène, un groupe vinylène, ledit groupe étant éventuellement substitué par au moins un des substituants (c) ci-dessous, avec la limitation que W₁₇ ne représente que ledit groupe =CH- lorsque A₁₇¹ représente ledit groupe -Z₁₇-Y₁₇ ;

- A₁₇² est en position 5 ou 6 du système bicyclique ;

15 - chaque ligne en pointillés représente une liaison carbone-carbone simple ou double entre les positions 4 et 5 ou 6 et 7, étant entendu que, lorsque A₁₇² est en position 5, la liaison entre les positions 6 et 7 est simple et que, lorsque A₁₇² est en position 6, la liaison entre les positions 4 et 5 est simple ;

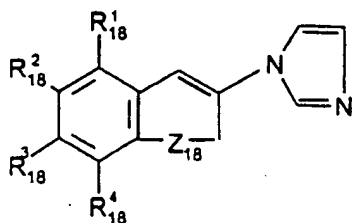
20 - les substituants (a) étant les groupes (C₁-C₄)alkyle, les groupes (C₁-C₄)alcoxy, les groupes (C₂-C₆)acyloxy carboxyliques aliphatiques, les groupes acyloxy carboxyliques aromatiques, les groupes (C₂-C₅)acylamino carboxyliques aliphatiques, les groupes acylamino carboxyliques aromatiques, les groupes trifluorométhyles, les atomes halogène, les groupes nitro, cyano, amino, les groupes (C₁-C₄)alkylamino, les groupes dialkylamino dans lesquels chaque partie alkyle est un (C₁-C₄), des groupes carboxy et des esters et des amides desdits groupes carboxy, les parties acyles desdits acyloxy aromatiques et des groupes acylamino aromatiques étant des groupes (C₆-C₁₀)aryle carbocycliques qui sont non substitués ou qui sont au moins substitué par un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy ou un substituant halogène ;

25 - les substituants (b) étant les groupes (C₁-C₄)alkyle, les groupes (C₃-C₆)cycloalkyle, les groupes (C₆-C₁₀)aryle, les groupes (C₆-C₁₀)aryle substitués par au moins un substituant (a) et les groupes hétérocycliques ayant de 5 à 10 atomes dans le cycle, dont 1 à 3 desdits atomes sont des hétéroatomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, lesdits groupes hétérocycliques étant non substitués ou ayant au moins un substituant choisi parmi (a), (c) ou des atomes d'oxygène ; et

30 - les substituants (c) étant les groupes (C₁-C₄)alkyle, les groupes (C₆-C₁₀)aryle et les groupes (C₆-C₁₀)aryle substitués ayant au moins un substituant (a) et ses sels

pharmaceutiquement acceptables, ses amides et ses esters, tels que décrits dans EP 240107.

XVIII - Le FCE 22 178 et le composé de formule :



(XVIII)

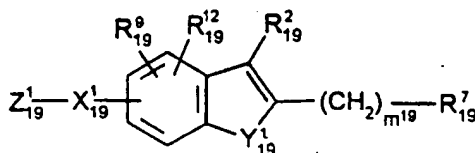
dans laquelle :

- le symbole --- représente une liaison simple ou double ;
- Z_{18} représente une liaison simple ou est un groupe $-\text{CH}_2-$;
- R_{18}^1 , R_{18}^2 , R_{18}^3 et R_{18}^4 , sont identiques ou différents et représentent (a) un hydrogène, un hydroxy, un halogène, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy, un $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ acyle ou hydroxyméthyle, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkanoyle, un CONH_2 , ou un COOR'_{18} dans lequel R'_{18} représente un hydrogène ou un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ;

ou

- (b) un reste parmi R_{18}^1 , R_{18}^2 , R_{18}^3 et R_{18}^4 , représente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}'_{18}$ ou un $-\text{O}-\text{C}(\text{R}'_{18}\text{R}''_{18})\text{COOR}'_{18}$ ou un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, les autres restes ayant la signification définie ci-dessus dans (a), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans DE 33 24 069.

XIX - Le furegrelate et ses analogues de formule :



(XIX)

dans laquelle :

- Z_{19}^1 est 4-pyridinyle, 3-pyridinyle, 4-méthyl-3-pyridinyle, 4-méthoxy-3-pyridinyle, 4-diméthylamino-3-pyridinyle, 4-amino-3-pyridinyle, 4-diméthylamino-3-pyridinyle, 4-amino-3-pyridinyle, 2-, 4-, 5-, ou 6-chloro-3-pyridinyle, un imidazoyle ou un $((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl})\text{imidazoly}$;
- X_{19}^1 est $-(\text{CH}_2)_{n_{19}}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-NR}_{19}^3-$, $-\text{NR}_{19}^3\text{-CH}_2-$, $-\text{CHOH}-$ ou $-\text{CO}-$ dans lequel n_{19} est un entier de 0 à 4 et R_{19}^3 est un hydrogène, un

méthyle, avec la limitation que Z_{19}^1 soit un pyridinyle éventuellement substitué comme défini ci-dessus lorsque X_{19}^1 n'est pas $-(CH_2)_{n_{19}}-$, $-CHOH-$ ou $-O-CH_2-$;

- Y_{19}^1 est un atome d'oxygène ou de soufre, à condition que X_{19}^1 ne soit pas $-SO-$ ou $-SO_2-$ lorsque Y_{19}^1 est $-S-$;

5 - R_{19}^2 est un hydrogène, un (C_1-C_3) alkyle, un phényle, ou $-COOR_{19}^1$; dans lequel R_{19}^1 est hydrogène, un cation pharmaceutiquement acceptable, un (C_1-C_{12}) alkyle, un (C_1-C_3) cycloalkyle, un (C_7-C_{12}) aralkyle, un phényle éventuellement substitué par jusqu'à 3 substituants indépendamment choisis parmi le chlore, un (C_1-C_3) alkyle, ou un phényle para-substitué par un $-NHCO-R_{19}^{25}$, $-O-CO-R_{19}^{26}$, $-CO-R_{19}^{24}$, $-O-CO-(p-Ph)-$

10 R_{19}^{27} ou $-CH=N-NH-CO-NH_2$ dans lequel R_{19}^{24} est un phényle ou un acétamidophényle, R_{19}^{25} est méthyle, phényle, acétamidophényle, benzamidophényle, ou un amino, R_{19}^{26} est un méthyle, phényle, un amino ou un méthoxy, R_{19}^{27} est un hydrogène ou un acétamido, et $p-Ph$ est un 1,4-phénylène;

15 - R_{19}^7 est un hydrogène, $-CH_2OH-$, $-COOR_{19}^1$, dans lequel R_{19}^1 est comme défini ci-dessus, $-CN$ ou $-CH_2N(R_{19}^4)_2$, $CO-N(R_{19}^4)_2$ ou $-CO-R_{19}^4$ dans lequel R_{19}^4 est un hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle, ou un phényle;

- soit R_{19}^9 et R_{19}^{12} sont indépendamment choisis parmi un hydrogène, hydroxy, (C_1-C_4) alkyle, fluor, chlore, brome et méthoxy, soit R_{19}^9 et R_{19}^{12} sont liés à des atomes de carbone adjacent et représentent ensemble $-O-CH_2-O-$;

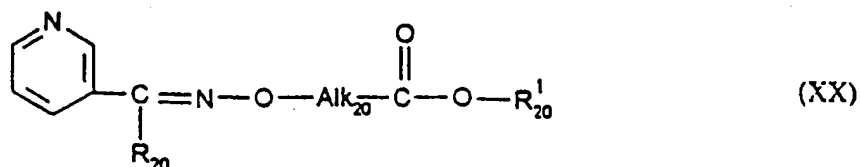
20 - \equiv représente une liaison simple (dans ce cas le composé peut être un énantiomère ou un racémique) ou une double liaison;

- m_{19} est un entier de 0 à 4;

ou un des ses sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptable, tels que décrits dans EP 069 521.

25

XX - Le ridogrel ou un de ses analogues de formule :



30

dans laquelle :

- R_{20} est un hydrogène, un (C_1-C_{10}) alkyle, un trifluorométhyle, un radical Ar_{20} ou un radical $Ar_{20}-(C_1-C_{10})$ alkyle; dans lequel Ar_{20} est un phényle, un naphthyle, un pyridinyle, un pyrimidinyle, un furanyle ou un thiényle, lesdits phényle et naphthyle étant éventuellement substitués par jusqu'à 3 substituants choisis indépendamment parmi (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, un mono et di $((C_1-C_6)$ alkyloxy)méthyle, un amino,

35

un (C₁-C₅)alkylcarbonylamino, un carboxyle, un formyle, un halogène, un hydroxy, un nitro et un trifluorométhyle ;

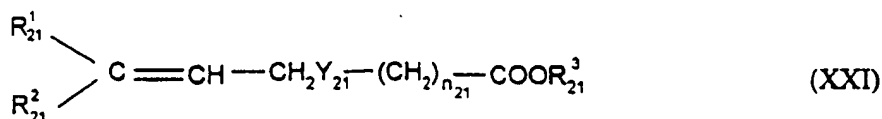
- R₂₀¹ est un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle ; et

- Alk₂₀ est un radical (C₂-C₁₀)alkylène ;

- 5 avec la limitation que le radical C₅H₄N-C(R₂₀)=N-O- et le radical -COOR₂₀¹ ne soient pas liés au même atome de carbone, ces composés pouvant être sous la forme N-oxyde, de produit d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, de sel métallique ou de sel d'ammonium, ou une forme stéréochimiquement isomérique de ces composés, tels que décrits dans EP 221601.

10

XXI - L'isbogrel et ses analogues de formule :



15

dans laquelle :

- R₂₁¹ est un groupe pyridyle,

20

- R₂₁² est un groupe phényle, un groupe thiényle, un groupe furyle, un groupe naphtyle, un groupe benzothiényne ou un groupe pyridyle qui peut éventuellement être substitué par un groupe alcoxy inférieur, un groupe alkyle inférieur, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkényle inférieur ou un groupe méthylènedioxy,

- R₂₁³ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, et

25

- n₂₁ est un entier de 0 à 6,

tels que décrits dans EP 098 690.

30

XXII - L'abciximab, un anticorps monoclonal de classe IgG₁ fabriqué selon WO/06133.

XXIII - L'integrelin et ses analogues contenant au moins 5 acides aminés contigus d'un oligopeptide choisi parmi :

(a)

35

Gly-Ser-Pro-Arg-Cys-Asp-Leu-Lys-Glu-Asn-Leu-Leu-Lys-Asp-Asn-Cys-Ala-Pro-Z₂₃ ;

(b)

Ala-Arg-Val-Leu-Glu-Asp-Arg-Pro-Leu-Ser-Asp-Lys-Gly-Ser-Gly-Asp-Ser-Ser-Gln-Val-
Z₂₃ ;

(c)

5 Asp-Gln-Val-Thr-Arg-Phy-Asn-Glu-Glu-Val-Lys-Lys-Gln-Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-
Asp-Z₂₃ ;

(d)

Glu-Glu-Val-Lys-Lys-Gln-Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Ala-Pro-Glu-Gly-Gly-Phe-Asp-
Z₂₃ et

10 (e)

Asn-Glu-Glu-Val-Lys-Lys-Gln-Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Ala-Pro-Glu-Gly-Gly-Phe-
Asp-Ala-Ile-Met-Gln-Ala-Z₂₃ ;

(f)

Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Ala-Pro-Glu-Gly-Gly-Phe-Asp-Ala-Ile-Met-Gln-Ala-Z₂₃ ;

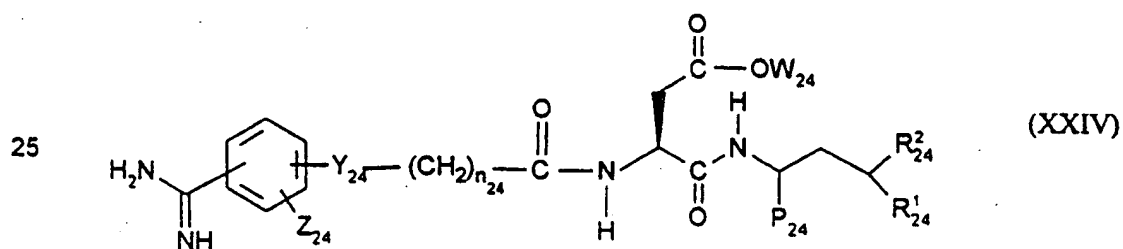
15 ou (g)

Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Ala-Pro-Glu-Gly-Gly-Z₂₃ ;

dans lesquels Z₂₃, si présent, est OH et l'oligopeptide a moins de 50 acides aminés
natifs associés décrits dans WO 90/00178.

20

XXIV - Le SC 52012 et ses analogues de formule :



dans lequel :

- 30 - R₂₄¹ et R₂₄² sont chacun indépendamment sélectionnés parmi l'hydrogène ; un
phényle ; un phényle substitué dans lequel chaque substituant peut être choisi parmi
un groupe constitué d'un (C₁-C₆)alkyle, d'un halogène, d'un (C₁-C₆)alcoxy, d'un
trifluorométhyle, d'un hydroxy, et d'un carboxyle ; un (C₁-C₆)alkyle ; un hétérocycle
constitué d'un cycle à 5 ou 6 chaînons comprenant un hétéroatome choisi parmi :
35 l'azote, l'oxygène et le soufre, fusionné avec un cycle benzénique ;
- P₂₄ est l'hydrogène, un carboxyle ou un (C₁-C₆)alcoxycarbonyle ;

- W_{24} est l'hydrogène ou un (C_1-C_6) alkyle ;
- Y_{24} est un méthylène, un (C_2-C_4) alkényle, un (C_2-C_4) alkynyle ou un carbonyle ;
- Z_{24} est un halogène, un (C_1-C_6) alcoxy, un (C_1-C_6) alkyle ou un hydrogène ;
- n_{24} est un entier de 1 à 6;

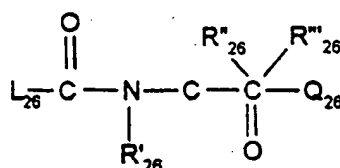
5 avec la limitation que lorsque P_{24} , W_{24} et Z_{24} représentent chacun l'hydrogène, Y_{24} est un méthylène en position méta du groupe aminoiminométhyle et n_{24} est 3, alors R_{24}^1 ne peut pas être phényle; ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables décrits dans EP 502536.

10 XXV - Le TP 9201

Une composition comprenant un RGD cyclique contenant un peptide ayant une entité hydrophobique adjacente à la terminaison carboxy de ladite séquence RGD.

XXVI - Le RO 44-9883 ou un de ses analogues de formule :

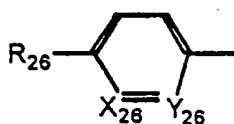
15



(XXVI)

dans lequel L_{26} est un groupe de formule

20

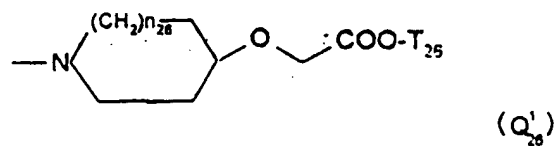


ou bien représente $R_{26}^o-NH(CH_2)_{t_{26}}$.

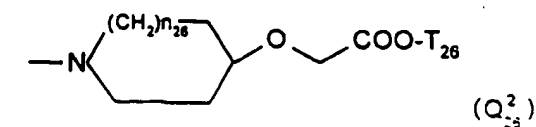
- 25 - R_{26} est un amidino ou un guanidino, X_{26} ou Y_{26} étant CH et l'autre CH ou N,
- R_{26}^o étant l'hydrogène ou un amidino,
- t_{26} étant un nombre entier entre 2 et 6,
- R'_{26} , R''_{26} et R'''_{26} étant indépendamment l'hydrogène ou les substituants conventionnels de l'atome d'azote des α -aminoacides, ou bien les chaînes latérales conventionnelles des α -aminoacides, les groupes hydroxy ou carboxy présents dans R' , R'' et R''' pouvant être étherifiés, estérifiés ou sous forme d'amides, et les groupes amino présents dans R' , R'' et R''' pouvant être alcanoylés ou aroylés;
- Q_{26} est un groupe de formule

35

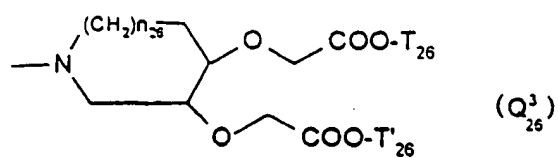
5



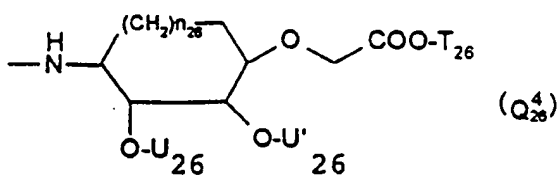
10



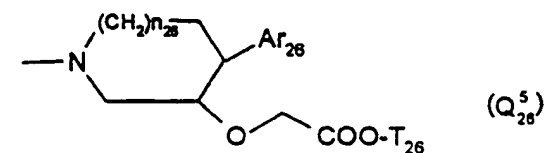
15



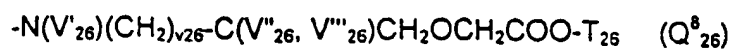
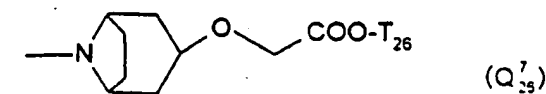
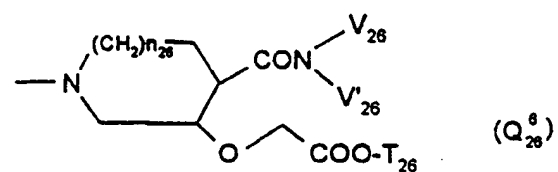
20



25

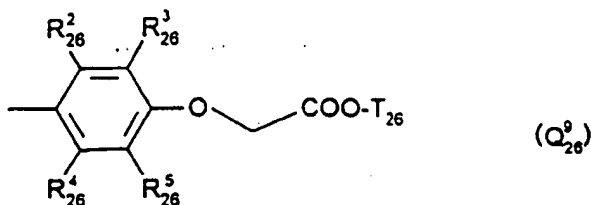


30



ou encore lorsque R'₂₆ et R''₂₆ forment ensemble un cycle avec l'atome N ou C auquel ils sont liés, Q₂₆ peut aussi représenter le groupe :

35

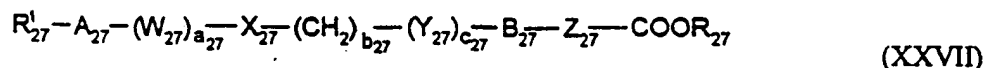


5

- n₂₆ représente 0 ou 1,
 - v₂₆ est un nombre entier entre 0 et 3,
 - T₂₆ et T'₂₆ sont l'hydrogène ou bien représentent un groupe alkyle inférieur ou un phényl-alkyl inférieur clivable dans des conditions physiologiques;
 - V₂₆ à V'''₂₆ est l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur;
 - U₂₆ et U'₂₆ sont l'hydrogène, un (C₁-C₆)alkanoyl ou aroyle,
 - Ar₂₆ est un aryle et
 - R₂₆² à R₂₆⁵ sont l'hydrogène, un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un halogène ou un groupe -OCH₂COO-T₂₆ ou
 - R₂₆² et R₂₆³ forment ensemble avec le groupe phényle auquel ils sont liés un groupe 1-naphtyle
- ainsi que leurs hydrates et solvates et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans EP 505 868.

15

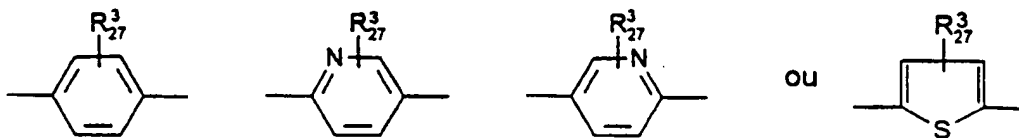
20 XXVII - Le RO 43-8857 et ses analogues de formule :



dans laquelle :

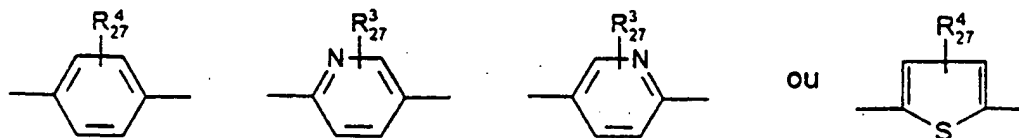
A₂₇ désigne un reste

25



B₂₇ désigne un reste

30



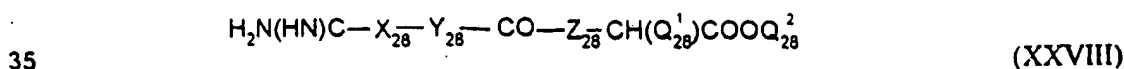
et

35

- W₂₇ représente -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -(CH₂)₃-,
- CH₂CH(CH₃)-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- ou -CH₂COCH₂-;
- X₂₇ représente -CONR₂₇²-, -NR₂₇²CO-, -SO₂NR₂₇²- ou -NR₂₇²SO₂-;

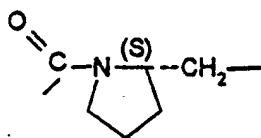
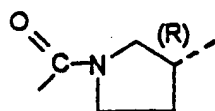
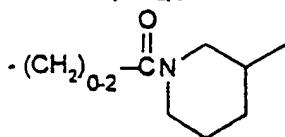
- Y_{27} représente $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH=CH-$,
 $-CH_2-CH=CH-$, $-C(Q_{27}^1)(Q_{27}^2)-CO(CH_2)_{d_{27}}-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$,
 $-CH_2COCH_2-$, $-C-(Q_{27}^1)(Q_{27}^2)-CH(OH)-$, $-C(Q_{27}^1)(Q_{27}^2)-CH(SSCH_3)-$,
 $-CH(CH_2OH)CH_2-$ ou $-CH(COOR_{27})CH_2-$, tandis que les groupes carbonyle peuvent
5 également être présents sous forme de groupes oxime, éther d'oxime, cétal ou
thiocétal ou éther d'énol et les groupes hydroxy sous forme de groupes éther
d'alkyle inférieur, éther de di(alkyle inférieur)aminoalkyle inférieur ou sous forme de
groupes ester d'acides alkylcarboxyliques inférieurs,
- Z_{27} désigne $-OCH_2-$, $-NR_{27}^6CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$ ou
10 $-C(CH_3)=CH-$;
- R_{27} représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle
inférieur ;
- Q_{27}^1 et Q_{27}^2 sont l'hydrogène ou un groupe alkyle ou forment avec l'atome de
carbone auquel ils sont liés un cycle saturé de 3 à 6 chaînons ;
15 - R_{27}^1 désigne un groupe amidino ou guanidino ;
- R_{27}^2 désigne l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, phénylalkyle inférieur,
phénylalkyle inférieur substitué dans la partie phényle par des radicaux amino,
amidino ou $-COOR_{27}$, ou un reste $-CH_2COOR_{27}$ ou $Y_{27}-B_{27}-Z_{27}-COOR_{27}$;
- R_{27}^3 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur,
20 halogène, alkoxy-carbonyl inférieur, amino, alkylamino inférieur, dialkyl
(inférieur)amino ou amidino ;
- R_{27}^4 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur,
halogène, alkoxy-carbonyl inférieur, amino, alkylamino inférieur,
dialkyl(inférieur)amino ou un reste $-Z_{27}-COOR_{27}$ ou $-CH=CH-(CH_2)_{n_{27}}COOR_{27}$;
25 - R_{27}^6 désigne l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou benzyle ;
- n_{27} représente un nombre entier de 0 à 4 ;
- a_{27} , c_{27} et d_{27} sont indépendants l'un de l'autre, 0 ou 1 ; et
- b_{27} désigne un nombre entier de 0 à 2, tandis que cependant a_{27} et b_{27} doivent
valoir 0 lorsque c_{27} est 1 et c_{27} doit valoir 0 lorsque a_{27} ou b_{27} est différent de 0 ;
30 ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables, tels que décrits dans EP 381
033.

XXVIII - Le RO 43-5054 et ses dérivés acide acétique de formule :



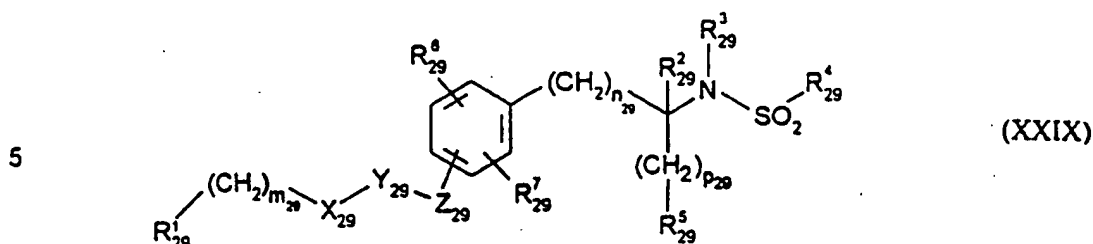
dans lequel :

- Q_{28}^1 est l'hydrogène, un méthyle ou un phényle,
- Q_{28}^2 est l'hydrogène, un phénylalkyle inférieur, ou un alkyle inférieur clivable dans des conditions physiologiques;
- X_{28} est un 1,4-phénylène; 2,5-pyridylène ou 3,6-pyridylène ou bien un groupe 1,4-pipéridinylène rattaché au groupe Y par l'atome de carbone en position 4;
- Y_{28} est un groupe de formule $-(CH_2)_{0-2}-CONHCH(Q_{28}^3)(CH_2)_{1-3}$, $-CONHCH_2CH(Q_{28}^4)-$, $-(CH_2)_2NHCOCH_2-$, $-NHCO(CH_2)_3-$,



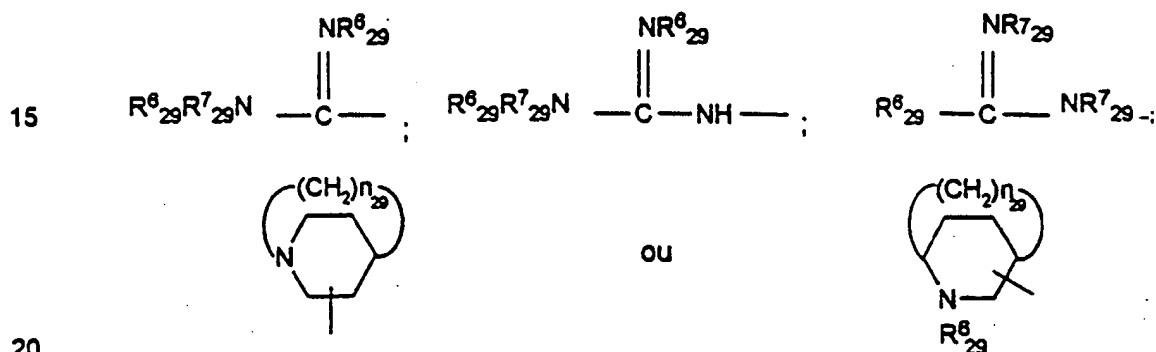
- Q_{28}^3 est un hydrogène, un méthyle, un phényle, un $-\text{COOH}$, $-\text{COO}$ alkyle inférieur, un $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ou un $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{COO}$ -alkyle inférieur,
- Q_{28}^4 est un hydrogène, un méthyle ou un phényle,
- Z_{28} est un groupe 1,4-pipérazinylène, un groupe 1,4-pipéridinylène lié au groupe CO par l'atome d'azote en position 1 ou un groupe de formule $-\text{NHCH}(\text{R}_{28}^1)-$ ou $-\text{NHCH}(\text{COR}_{28}^2)-$ dans lequel :
 - R_{28}^1 est un hydrogène un méthyle, un phényle ou un $-\text{COO}$ -alkyle inférieur,
 - R_{28}^2 est un reste d' α -aminoacide lié par son groupe amino ou bien l'ester ou l'amide de ce dernier, ou un groupe de formule $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}_{28}$ ou bien $-\text{CO}-\text{R}_{28}^2$ représente un groupe carbamoylé éventuellement mono- ou di-alkylé par un groupe alkyle inférieur ou un groupe pyrrolidinocarbonyle ou pipéridinocarbonyle;
- Ar_{28} est un phényle ou un phényle substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un $-\text{COOH}$, un $-\text{COO}$ alkyle inférieur, un $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{COOH}$, un $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{COO}$ alkyle inférieur, un $-\text{CONH}_2$, un $-\text{CONH}$ alkyle inférieur, un $-\text{CON}(\text{alkyle inférieur})_2$, un pyrrolidinocarbonyle ou un pipéridinocarbonyle, ainsi que leurs hydrates, leurs solvates et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans EP 445796.

XXIX - Le MK 0383 et ses analogues de formule :



dans laquelle :

- 10 - R^1_{29} est un noyau hétérocyclique constitué de 4 à 8 chaînons contenant 1,2,3 ou 4 hétéroatomes dans lesquels lesdits hétéroatomes sont N, O ou S et ledit noyau hétérocyclique est éventuellement substitué sur tout atome par R^6_{29} ou R^7_{29} ; $NR^6_{29}R^7_{29}$;



dans lesquelles :

- R^6_{29} et R^7_{29} sont indépendamment un hydrogène, et un groupe (C_1-C_{10}) alkyle ou cycloalkyle substitué ou non substitué dans lequel lesdits substituants sont (C_1-C_{10}) alcoxy, (C_1-C_{10}) alkoxyalkyle, (C_1-C_{10}) alkoxyalkyloxy, (C_1-C_{10}) alkoxycarbonyl, (C_1-C_{10}) alkylcarbonyl, (C_4-C_{10}) aralkylcarbonyl, (C_1-C_{10}) alkylthiocarbonyl, (C_1-C_{10}) aralkylthiocarbonyl, thiocarbonyl, (C_1-C_{10}) alkoxythiocarbonyl, aryle, un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons saturés contenant 1,2,3 ou 4 hétéroatomes dans lequel lesdits hétéroatomes sont choisis parmi le groupe constitué de N, O, et S, (C_1-C_4) alkanoylamino, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl- (C_0-C_6) alkylamino, (C_1-C_{10}) alkylsulfonylamino, (C_4-C_{10}) aralkylsulfonylamino, (C_4-C_{10}) aralkyle, (C_1-C_{10}) alkaryle, (C_1-C_{10}) alkylthio, (C_4-C_{10}) aralkylthio, (C_1-C_{10}) alkylsulfinyle, (C_4-C_{10}) aralkylsulfinyle, (C_1-C_{10}) alkylsulfonyl, (C_4-C_{10}) aralkylsulfonyl, aminosulfonyl, (C_1-C_{10}) alkylaminosulfonyl, (C_4-C_{10}) aralkylsulfonylamino, oxo, thioxo, un groupe 1-éthynyle, 2-éthynyle ou 3-propényle non substitué, mono-substitué ou di-substitué, dans lesquels lesdits substituants sont choisis parmi le groupe constitué de l'hydrogène, (C_1-C_{10}) alkyle et (C_4-C_{10}) aralkyle, carboxy, hydroxy, amino, $(C_1-$
- 35

C₆)alkylamino, (C₁-C₆)dialkylamino, halogène dans lequel l'halogène est choisi parmi F, Cl, Br, et I, nitro, et cyano;

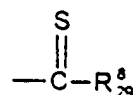
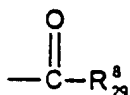
l'atome d'azote dudit noyau hétérocyclique pouvant en outre être substitué par un groupe R⁶₂₉ supplémentaire pour former un ion ammonium quaternaire;

- 5 - R²₂₉ et R³₂₉ sont indépendamment hydrogène, aryle ou bien un groupe (C₁-C₁₀)alkyle ou cycloalkyle non substitué ou substitué dans lequel ledit substituant est un (C₁-C₁₀)alcoxyalkyle, aryle, un hétérocyclique saturé ayant de 4 à 8 chaînons contenant 1,2,3 ou 4 hétéroatomes dans lequel les hétéroatomes sont choisis parmi les groupes constitués de N, O et S, (C₄-C₁₀)aralkyle, (C₁-C₁₀)alkaryle, (C₁-C₁₀)alkylthio, (C₄-C₁₀)aralkylthio, (C₁-C₁₀)alkylsulfinyle, (C₄-C₁₀)aralkylsulfinyle, (C₁-C₁₀)alkylsulfonyle, (C₄-C₁₀)aralkylsulfonyle, carboxy, (C₁-C₁₀)alkylcarbonyle, (C₁-C₁₀)alkylthiocarbonyle, (C₄-C₁₀)aralkylcarbonyle, (C₄-C₁₀)aralkylthiocarbonyle, (C₁-C₆)alcoxycarbonyle, (C₄-C₁₀)aralcoxycarbonyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alcoxycarbonyl-(C₁-C₄)alkyle, (C₄-C₁₀)aralcoxycarbonyl-(C₁-C₄)alkyle, (C₄-C₁₀)aralkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, (C₁-C₁₂)dialkylamino, (C₁-C₆)alkanoylamino, (C₄-C₁₀)aralkanoylamino, (C₄-C₁₀)aralkylamino ;

- 15 - R⁴₂₉ est aryle, (C₁-C₁₀)alkyle ou cycloalkyle, (C₄-C₁₀)aralkyle, (C₁-C₁₀)alcoxyalkyle, (C₁-C₁₀)alkaryle, (C₁-C₁₀)alkylthioalkyle, (C₁-C₁₀)alcoxythioalkyle, (C₁-C₁₀)alkylamino, (C₄-C₁₀)aralkylamino, (C₁-C₁₀)alkanoylamino, (C₄-C₁₀)aralkanoylamino, (C₁-C₁₀)alkanoyle, (C₄-C₁₀)aralkanoyle, et

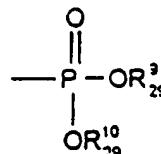
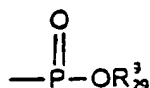
un (C₁-C₁₀)carboxyalkyle substitué ou non substitué dans lequel ledit substituant est aryle, (C₁-C₁₀)aralkyle ; chacun des substituants de R⁴₂₉ pouvant être en outre substitué par un substituant choisi parmi le groupe défini pour R⁶₂₉ ;

- 25 - R⁵₂₉ est un noyau hétérocyclique de 4 à 8 chaînons saturé ou insaturé contenant 1, 2, 3 ou 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S ou bien



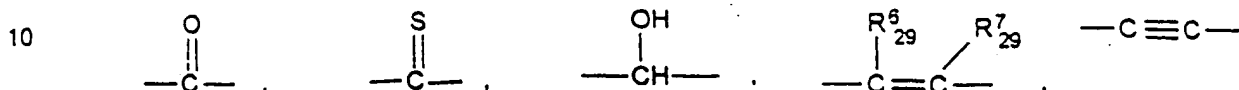
dans lesquels :

- 30 - R⁸₂₉ est hydroxy, (C₁-C₁₀)alkyloxy, (C₁-C₁₀)alkaryloxy, (C₄-C₁₀)aralkyloxy, (C₄-C₁₀)aralkylcarbonyloxy, (C₁-C₁₀)alcoxyalkyloxy, (C₁-C₁₀)alcoxyalkylcarbonyloxy, (C₁-C₁₀)alcoxycarbonylalkyle, (C₁-C₁₀)alkylcarbonyloxyalcoxy, ou un acide aminé L- ou D- lié par une liaison amide, ou un acide aminé lié par une liaison amide et dans lequel la fonction acide carboxylique dudit acide aminé est éventuellement estérifiée
- 35 par un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₄-C₁₀)aralkyle, ou bien R⁸₂₉ représente :



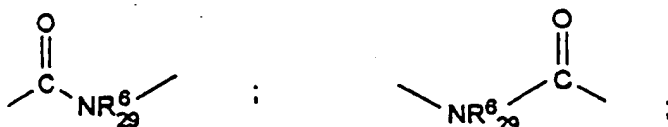
dans lesquels :

- 5 - R_{29}^9 et R_{29}^{10} sont choisis parmi le groupe constitué de l'hydrogène, (C₁-C₁₀)alkyle et (C₄-C₁₀)aralkyle ;
- X_{29} et Y_{29} sont des substituants optionnels, qui, lorsqu'ils sont présents, représentent NR_{29}^5 , O, S, SO, SO₂.



un cycle ayant de 4 à 8 chaînons contenant 0, 1, 2, 3 ou 4 hétérotaomes choisis parmi N, O et S, dans lequel ledit cycle est indépendamment substitué sur n'importe lequel de ses atomes par R_{29}^6 , un aryle, ou

15



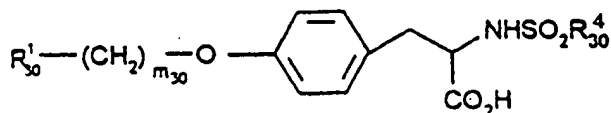
20

ou $-\text{NR}_{29}^6\text{SO}_2-$; $-\text{SO}_2\text{NR}_{29}^6-$;

- Z_{29} est un substituant optionnel qui, lorsqu'il est présent, est indépendamment choisi parmi les substituants définis pour X_{29} et Y_{29} ;
- m_{29} est un nombre entier de 0 à 10 ;
- n_{29} est un nombre entier de 0 à 10 ; et
- 25 - p_{29} est un nombre entier de 0 à 3 ;
- ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans EP 478 363.

XXX - Le tirofiban ou un de ses analogues de formule :

30



(XXX)

dans laquelle :

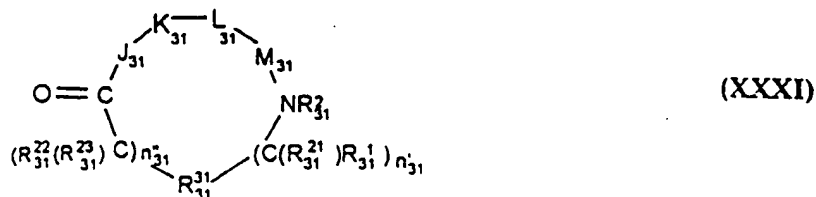
35

- R_{30}^1 est un 4-pipéridinyle ou un 4-pyridinyle ;
- m_{30} est un entier de 2 à 6 ; et

- R_{30}^4 est un aryle, un (C_1-C_{10}) alkyle ou un (C_4-C_{10}) aralkyle
tels que décrits dans US 5,206,373.

XXXI - Le DUP 728 et ses analogues de formule :

5



- 10 - R_{31}^{31} est un noyau carbocyclique saturé, partiellement saturé ou aromatique en C_6-C_{14} , substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{10} ; ou
- n_{31}'' et n_{31}' sont indépendamment un nombre entier de 0 à 3 ;
- R_{31}^1 et R_{31}^{22} sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :
- 15 hydrogène, (C_1-C_8) alkyle substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{11} , un (C_2-C_8) alkényle substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{11} , un (C_2-C_8) alkynyle substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{11} , un (C_3-C_8) cycloalkyle substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{11} , un (C_6-C_{10}) bicycloalkyle substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{11} , un aryle substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{12} , un hétérocycle substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{12} , composé de 5 à 10 atomes incluant de 1 à 3 hétéroatomes d'azote, de S ou de O,
- 20 =O, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R_{31}^{13}$, $-C(=O)R_{31}^{13}$, $-C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-CHO$, $-CH_2OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)R_{31}^{13}$, $-OC(=O)OR_{31}^{13}$, $-OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)R_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)OR_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{13}C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}$, $-SO_3H$, $-SO_2R_{31}^{13}$, $-SR_{31}^{13}$, $-S(=O)R_{31}^{13}$, $-SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NHC(=NH)NHR_{31}^{13}$, $-C(=NH)NHR_{31}^{13}$, $=NOR_{31}^{14}$, NO_2 , $-C(=O)NHOR_{31}^{13}$, $-C(=O)NHNHR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, oxime, acide boronique, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-morpholino)éthoxy ;
- 25 - ou bien R_{31}^1 et R_{31}^{21} peuvent se lier pour former un noyau carbocyclique ayant de 5 à 7 chaînons substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{12} ;
- ou bien R_{31}^{22} et R_{31}^{23} peuvent se lier pour former ensemble un noyau carbocyclique ayant de 5 à 7 chaînons substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{12} ;
- 30 - ou bien R_{31}^1 et R_{31}^2 , lorsque R_{31}^{21} est hydrogène, peuvent être liés pour former un noyau carbocyclique ayant de 5 à 8 chaînons substitué par de 0 à 2 substituants R_{31}^{12} ;
- R_{31}^{11} peut être choisi parmi un des groupes suivants : =O, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R_{31}^{13}$, $-C(=O)R_{31}^{13}$, $-C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-CHO$, $-CH_2OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)R_{31}^{13}$, $-OC(=O)OR_{31}^{13}$, $-OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)R_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)OR_{31}^{13}$,
- 35

- NR₃₁¹³C(=O)NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴SO₂NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴SO₂R₃₁¹³, -SO₃H, -SO₂R₃₁¹³, -SR₃₁¹³, -S(=O)R₃₁¹³, -SO₂NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NHC(=NH)NHR₃₁¹³, -C(=NH)NR₃₁¹³, =NOR₃₁¹⁴, NO₂, -C(=O)NHR₃₁¹³, -C(=O)NHNHR₃₁¹³R₃₁¹⁴, oxime, acide boronique, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morpholino)éthoxy, un (C₁-C₅)alkyle, un (C₂-C₄)alkényle, un (C₃-C₆)cycloalkyle, un (C₃-C₆)cycloalkylméthyle, un (C₇-C₁₀)alcoxyalkyle, un (C₃-C₆)cycloalcoxy, un (C₁-C₄)alkyle (substitué par un -NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, un -CF₃, un NO₂, un SO₂R₃₁^{13a} ou un -S(=O)R₃₁^{13a}, un aryle substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹², un noyau hétérocyclique substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹², composé de 5 à 10 atomes incluant de 1 à 3 hétéroatomes d'azote, d'oxygène, ou de soufre ;
- 10 - R₃₁¹² est choisi parmi un ou plusieurs des groupes suivants :
un phényle, benzyle, phénéthyle, phénoxy, benzyloxy, halogène, hydroxy, nitro, cyano, (C₁-C₅)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₃-C₆)cycloalkylméthyle, (C₇-C₁₀)arylalkyle, (C₁-C₄)alcoxy, -CO₂R₃₁¹³, -C(=O)NHR₃₁¹³, -C(=O)NHNHR₃₁¹³R₃₁¹⁴, oxime, acide boronique, (C₃-C₆)cycloalcoxy, -OC(=O)R₃₁¹³, -C(=O)R₃₁¹³, -OC(=O)OR₃₁¹³, -OR₃₁¹³, -CH₂OR₃₁¹³, -NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -OC(=O)NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴C(=O)R₃₁¹³, -NR₃₁¹⁴C(=O)OR₃₁¹³, -NR₃₁¹³C(=O)NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴SO₂NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴SO₂R₃₁^{13a}, -SO₃H, -SO₂R₃₁^{13a}, -S(=O)R₃₁^{13a}, -SR₃₁¹³, -SO₂NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, (C₂-C₆)alcoxyalkyle, (C₁-C₄)hydroxyalkyle, méthylènedioxy, éthylènedioxy, (C₁-C₄)haloalkyle, (C₁-C₄)haloalcoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkylcarbonylamino, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morpholino)éthoxy, (C₁-C₄)alkyle (substitué par un -NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, CF₃, NO₂ ou par un -S(=O)R₃₁^{13a}) ;
- 20 - R₃₁¹³ est H, (C₁-C₇)alkyle, un aryle, -((C₁-C₆)alkyle)aryle ou un (C₃-C₆)alcoxyalkyle ;
- R₃₁^{13a} est un (C₁-C₇)alkyle, un aryle, un -((C₁-C₆)alkyl)aryle, ou un (C₃-C₆)alcoxyalkyle ;
- 25 - R₃₁¹⁴ est OH, H, (C₁-C₄)alkyle, ou benzyle ;
- R₃₁²¹ et R₃₁²³ sont indépendamment choisis parmi :
hydrogène ; (C₁-C₄)alkyle éventuellement substitué par un halogène ; un (C₁-C₂)alcoxy ; un benzyle ;
- R₃₁² est H ou un (C₁-C₆)alkyle ;
- 30 - R₃₁¹⁰ est indépendamment choisi parmi un ou plusieurs des groupes suivants :
un phényle, benzyle, phénéthyle, phénoxy, benzyloxy, halogène, hydroxy, nitro, cyano, (C₁-C₅)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₃-C₆)cycloalkylméthyle, (C₇-C₁₀)arylalkyle, (C₁-C₄)alcoxy, -CO₂R₃₁¹³, -C(=O)NHR₃₁¹³, -C(=O)NHNHR₃₁¹³R₃₁¹⁴, oxime, acide boronique, (C₃-C₆)cycloalcoxy, -OC(=O)R₃₁¹³, -C(=O)R₃₁¹³, -OC(=O)OR₃₁¹³, -OR₃₁¹³, -CH₂OR₃₁¹³, -NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -OC(=O)NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴C(=O)R₃₁¹³, -NR₃₁¹⁴C(=O)OR₃₁¹³, -NR₃₁¹³C(=O)NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴SO₂NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴SO₂R₃₁^{13a}, -SO₃H, -SO₂R₃₁^{13a}.
- 35

-S(=O)R₃₁^{13a}, -SR₃₁¹³, -SO₂NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, (C₂-C₈)alcoxyalkyle, (C₁-C₄)hydroxyalkyle, méthylènedioxy, éthylènedioxy, (C₁-C₄)haloalkyle, (C₁-C₄)haloalcoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkylcarbonylamino, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morpholino)éthoxy, (C₁-C₄)alkyle (substitué par un -NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, CF₃, NO₂ ou par un -S(=O)R₃₁^{13a}) ;

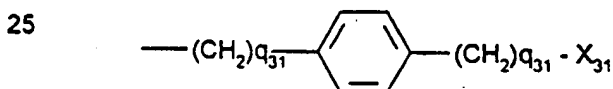
- J₃₁ est β-Ala ou le reste d'un acide aminé isomère L- ou isomère D de structure -N(R₃₁³)C(R₃₁⁴)(R₃₁⁵)C(=O)-, dans laquelle :

- R₃₁³ est H ou un (C₁-C₈)alkyle ;

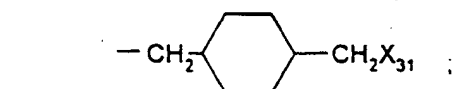
- R₃₁⁴ est H ou un (C₁-C₃)alkyle ;

- R₃₁⁵ est hydrogène, un (C₁-C₈)alkyle substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹¹, un (C₂-C₈)alkényle substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹¹, un (C₂-C₈)alkynyle substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹¹, un (C₃-C₈)cycloalkyle substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹¹, un (C₆-C₁₀)bicycloalkyle substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹¹, un aryle substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹², un noyau hétérocyclique substitué par de 0 à 2 substituants R₃₁¹², composé de 5 à 10 atomes incluant de 1 à 3 hétéroatomes N, S ou O, ou bien

- R₃₁⁵ représente =O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂R₃₁¹³, -C(=O)R₃₁¹³, -C(=O)NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -CH₂OR₃₁¹³, -OC(=O)R₃₁¹³, -OC(=O)OR₃₁¹³, -OR₃₁¹³, -OC(=O)NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴C(=O)R₃₁¹³, -NR₃₁¹⁴C(=O)OR₃₁¹³, -NR₃₁¹³C(=O)NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴SO₂NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹⁴SO₂R₃₁^{13a}, -SO₃H, -SO₂R₃₁^{13a}, -SR₃₁¹³, -S(=O)R₃₁^{13a}, -SO₂NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NR₃₁¹³R₃₁¹⁴, -NHC(=NH)NHR₃₁¹³, -C(=NH)NHR₃₁¹³, =NOR₃₁¹⁴, NO₂, -C(=O)NHR₃₁¹³, -C(=O)NHR₃₁¹³R₃₁¹⁴, oxime ; acide boronique, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morpholino)éthoxy, -SC(=NH)NHR₃₁¹³, N₃, -Si(CH₃)₃, ((C₁-C₅)alkyl)NHR₃₁¹⁶ ; -((C₀-C₆)alkyl)X₃₁ ;

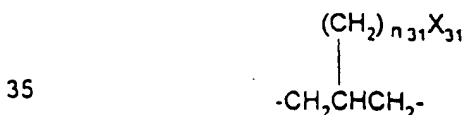


dans lequel q₃₁ est indépendamment 0 ou 1,

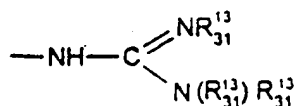


-(CH₂)_{m31}S(CH₂)₂X₃₁, dans lequel m₃₁ est 1 ou 2 ; et dans lequel X₃₁ est défini ci-dessous ;

R₃₁³ et R₃₁⁴ peuvent aussi former ensemble



dans lequel n₃₁ = 0, 1 et X₃₁ est



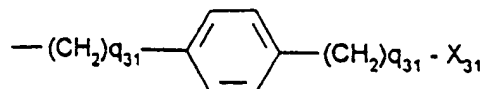
5 R_{31}^{13} et R_{31}^{15} peuvent aussi former ensemble $\text{—(CH}_2\text{)}_{t_{31}}\text{—}$ (avec $t_{31} = 2-4$) ou $\text{—CH}_2\text{SC(CH}_3\text{)}_2\text{—}$ ou encore

R_{31}^{14} et R_{31}^{15} peuvent aussi former ensemble $\text{—(CH}_2\text{)}_{u_{31}}\text{—}$ dans lequel u_{31} est 2-5 ;

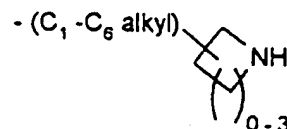
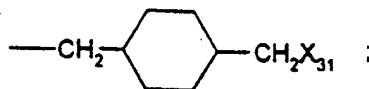
R_{31}^{15} est choisi parmi un groupe protecteur d'amine, 1 à 2 acides aminés, 1 à 2 acides aminés substitués par un groupe protecteur d'amine ;

10 - K_{31} est un acide aminé isomère L ou isomère D de la structure $\text{N(R}_{31}^{16})\text{CH(R}_{31}^{17})\text{C(=O)—}$ dans laquelle

R_{31}^{16} est H, ou un $(C_1\text{—}C_8)$ alkyle, R_{31}^{17} est choisi parmi $\text{—((C}_1\text{—}C_7)\text{alkyl})X_{31}$,



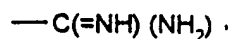
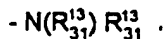
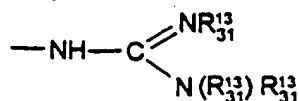
15 dans lequel q_{31} est indépendamment 0 ou 1 ;



20 $\text{—(CH}_2\text{)}_{m_{31}}\text{O—((C}_1\text{—C}_4\text{)alkyl)—X}_{31}$ dans lequel m_{31} est 1 ou 2 ;

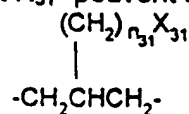
$\text{—(CH}_2\text{)}_{m_{31}}\text{S—((C}_1\text{—C}_4\text{)alkyl)—X}_{31}$ dans lequel m_{31} est 1 ou 2 et

X_{31} est choisi parmi

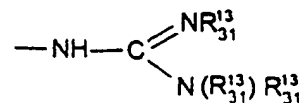


25

R_{31}^{16} et R_{31}^{17} peuvent aussi former ensemble



dans lequel $n = 0, 1$ et X_{31} est



30

- L_{31} est $\text{—Y}_{31}(\text{CH}_2)_{v_{31}}\text{C(=O)—}$ dans lequel Y_{31} est NH, $\text{N((C}_1\text{—}C_3)\text{alkyl)}$, O ou S ; et v_{31} est 1 ou 2 ;

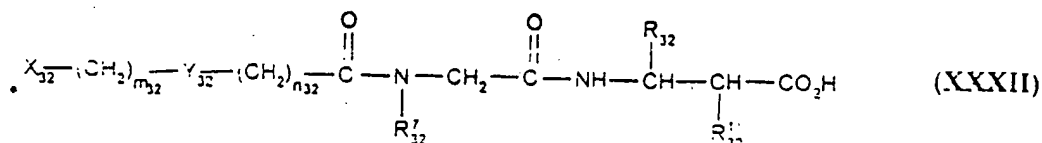
- M_{31} est le reste d'un acide aminé isomère L ou isomère D de structure $\text{—NR}_{31}^{17}\text{—CH(R}_{31}^{18})\text{C(=O)—}$ dans laquelle R_{31}^{17} est H, $(C_1\text{—}C_3)$ alkyle ;

35 - R_{31}^{18} est $\text{—CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{31}^{13}$, $\text{—CH}_2\text{SO}_3\text{R}_{31}^{13a}$, $\text{—CH(CH}_3\text{)CO}_2\text{R}_{31}^{13}$, $\text{—SO}_2\text{NR}_{31}^{13}\text{R}_{31}^{14}$, $\text{—CH}_2\text{—}$ acide boronique, $\text{—CH}_2\text{—tétrazole}$, $\text{—NHSO}_2\text{CF}_3$, $\text{—CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, $\text{—PO(OR}_{31}^{13})_2$, $\text{—PO(OR}_{31}^{13})\text{R}_{31}^{13}$, —CONHOR_{31}^{13} , $\text{—SO}_2\text{NH—hétéroaryle}$, $\text{—CH}_2\text{SO}_2\text{NH—hétéroaryle}$, -

$\text{SO}_2\text{NHCOR}_{31}^{13}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOR}_{31}^{13}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}_{31}^{13a}$, $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}_{31}^{13a}$,
 $\text{NHSO}_2\text{NHCOR}_{31}^{13a}$, $-\text{NHCONHSO}_2\text{R}_{31}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{NHCONR}_{31}^{13}$,

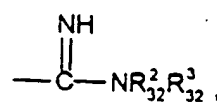
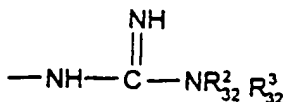
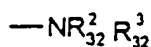
ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans WO 93/07170.

5. XXXII - Le L 70-3014 ou un de ses analogues de formule :

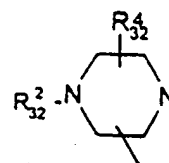
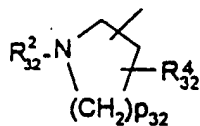


10 dans lequel :

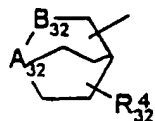
- X_{32} est



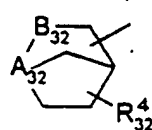
15



20



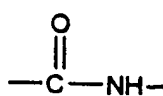
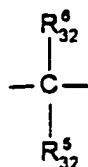
ou



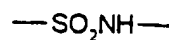
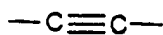
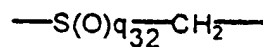
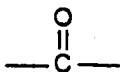
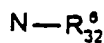
dans lesquelles $\text{A}_{32} = \text{N}$ et $\text{B}_{32} = -\text{CH}_2-$ ou $\text{A}_{32} = >\text{CH}-$ et $\text{B}_{32} = \text{N}-\text{R}_{32}^2$;

- Y_{32} est

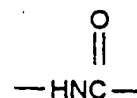
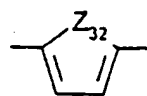
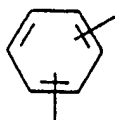
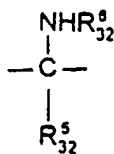
25

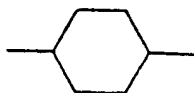


30



35





- R_{32} et R_{32}^1 sont indépendamment

- l'hydrogène,

- un aryle dans lequel l'aryle est défini comme un noyau aromatique mono- ou polycyclique de 5 à 6 chaînons contenant 0, 1, 2, 3, ou 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, ledit aryle étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un hydroxyle, un halogène, un cyano, un trifluorométhyle, un (C_1-C_3) alcoxy, un (C_1-C_5) alkylcarbonyloxy, un (C_1-C_5) alcoxycarbonyl, un (C_1-C_5) alkyle, un amino (C_1-C_5) alkyle, un hydroxycarbonyl (C_0-C_5) alkyle ou un hydroxycarbonyl (C_1-C_5) alcoxy; un (C_1-C_6) alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, hydroxyle, (C_1-C_5) alkylcarbonylamino, aryl (C_1-C_5) alkylcarbonylamino, aryloxy, (C_1-C_{10}) alcoxy, (C_1-C_5) alcoxycarbonyl, (C_0-C_5) alkylaminocarbonyl, (C_1-C_5) alkylcarbonyloxy, (C_3-C_8) cycloalkyle, aryle, oxo, amino, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_3) alkylamino, amino (C_1-C_3) alkyle, aryl (C_0-C_5) alkylamino-carbonyl, éthylène, phényl (C_1-C_3) alkylamino, aminocarbonyl (C_0-C_4) alkyle et hydroxycarbonyl (C_0-C_5) alkyle ; étant entendu que l'atome de carbone auquel sont reliés R_{32} et R_{32}^1 ne porte qu'un hétéroatome ;

- R_{32}^2 , R_{32}^3 et R_{32}^4 sont indépendamment l'hydrogène, cyano, un (C_1-C_{12}) alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes (C_1-C_6) alkyle ou aryl (C_0-C_4) alkyle, étant entendu que lorsque R_{32}^2 et R_{32}^3 sont indépendamment un cyano,



- R_{32}^5 est l'hydrogène, un hydroxycarbonyl, un hydroxy, un amino ou un (C_1-C_6) alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_5) alcoxy, un (C_1-C_5) alcoxycarbonyl, un hydroxycarbonyl (C_0-C_4) alkyle, un aryle, un amino (C_1-C_4) alkyle, un arylaminocarbonyl (C_0-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alkylsulfonyl, un phényl (C_0-C_4) alkylsulfonyl, un hydroxyle et un amino, avec la limitation que lorsque R_{32}^5 est hydroxy ou amino, R_{32}^5 n'est pas lié à un atome de carbone portant un hétéroatome ;

- R_{32}^6 est l'hydrogène ou (C_1-C_{12}) alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes (C_1-C_6) alkyle, aryl (C_0-C_3) alkyle, (C_1-C_4) alkyloxycarbonyl, un aryl (C_1-C_4) alkyloxycarbonyl, un (C_1-C_4) alkylaminocarbonyl, un aryl $(C_1-$

C₄)alkylaminocarbonyl, un (C₂-C₅)alcoxy, un oxycarbonyl(C₂-C₅)alkyle, ou un aminocarbonyl(C₂-C₅)alkyle ;

- R₃₂⁷ est l'hydrogène, un aryle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, ou un (C₁-C₁₂)alkyle substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, hydroxyle, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, oxo ou aryle;

- m₃₂ est un entier de 1 à 10 ;

- n₃₂ est un entier de 0 à 9 ;

- q₃₂ est un entier de 0 à 2 ;

- p₃₂ est un entier de 1 à 6 ;

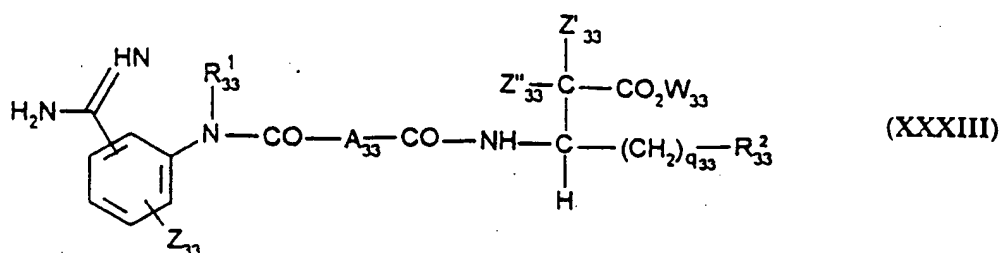
10 - Z₃₂ est O, N, S ;

ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables ou leurs isomères optiques, tels que décrits dans EP 478362.

XXXIII - Le SC 54684 ou un de ses dérivés de formule :

15

20



dans laquelle :

- R₃₃¹ est choisi parmi le groupe constitué d'un hydrogène, de radicaux alkyle inférieur, de radicaux alkényle inférieur, de radicaux aromatiques hydrocarbonés, de radicaux alicycliques hydrocarbonés, de radicaux benzyle, de radicaux phénéthyles, lesdits radicaux pouvant être substitués par un halogène, un alcoxy inférieur, un hydroxy ou un alkyle inférieur ;

- R₃₃² est choisi parmi le groupe constitué d'un hydrogène, de radicaux alkyle inférieur, de radicaux alkényle inférieur, de radicaux alkynyle inférieur, de radicaux aromatiques hydrocarbonés, de radicaux alicycliques hydrocarbonés, de radicaux benzyle, de radicaux phénéthyles, lesdits radicaux pouvant être substitués par un halogène, un alcoxy inférieur, un hydroxy ou un alkyle inférieur ;

- A₃₃ est choisi dans le groupe constitué de radicaux alkylène inférieur, radicaux alkénylène inférieur, radicaux alkynylène inférieur, et de radicaux divalents alicycliques, lesdits radicaux étant éventuellement substitués par un hydroxyle, un alcoxy inférieur, un alkyle inférieur, un halogène, un alcoxycarbonylalkyle, un amino,

35

un alkylamino, un dialkylamino, un acylamino, un alkylthio, un sulfonyle, ou des radicaux hydrocarbonés aromatiques éventuellement substitués par un halogène, nitro, alcoxy inférieur, ou alkyle inférieur ;

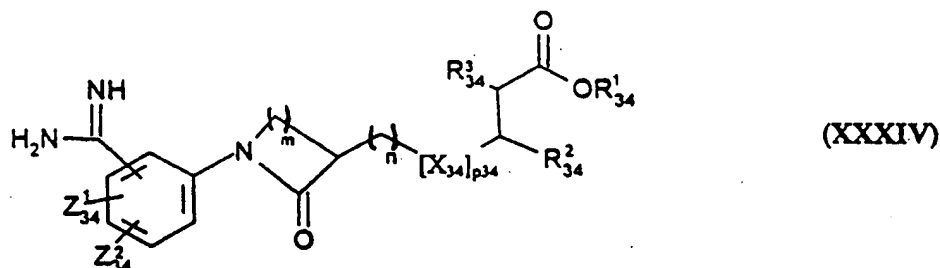
W₃₃ est choisi parmi le group constitué de l'hydrogène, radicaux alkyle inférieur, radicaux alkényle inférieur, radicaux alkynyle inférieur, et de radicaux hydrocarbonés alicycliques ou de radicaux aromatiques hydrocarbonés, lesdits radicaux étant éventuellement substitués par un hydroxyle, un alcoxy inférieur, un alkyle inférieur, un halogène, un nitro, un amino, un acyloxy, un phényle ou un naphthyle, les groupes phényles et naphthyle pouvant être éventuellement substitués par un halogène, un nitro, un alcoxy inférieur, ou un alkyle inférieur ;

Z₃₃, Z'₃₃ et Z''₃₃ sont indépendamment choisis parmi le groupe constitué de l'hydrogène, radicaux alkyle inférieur, halogène, alcoxy, cyano, sulfonyle, carboxyle, alcoxycarbonyle, et radicaux hydroxyle ;

q₃₃ est un nombre entier compris entre 0 et 6 ; et

avec la limitation que lorsque A₃₃ est un triméthylène et q₃₃ est 0, alors R₃₃² ne peut pas être hydrogène, un radical méthyle, ou un radical phényle et aussi que lorsque A₃₃ est un triméthylène, et q₃₃ est 1 alors R₃₃² ne peut pas être un hydrogène, tels que décrits dans WO 93/07867.

XXXIV - Le SC 58053 ou un de ses analogues de formule :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle

- Z¹₃₄ et Z²₃₄ sont indépendamment choisis parmi le groupe constitué de (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, halogène, ou (C₁-C₆)alcoxy ;

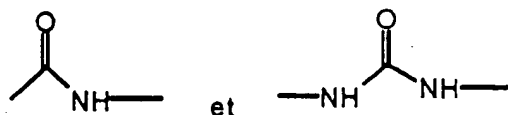
- R¹₃₄ est choisi parmi le groupe constitué de hydrogène, (C₁-C₆)alkyle inférieur, (C₂-C₆)alkényle inférieur, (C₂-C₆)alkynyle inférieur, alkyloxycarbonyloxyalkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle et aryle éventuellement substitué par un hydroxy, un (C₁-C₆)alcoxy inférieur, un (C₁-C₆)alkyle inférieur, un halogène, nitro, amino, acyloxy, phényle, ou naphthyle ;

- R²₃₄ est choisi parmi le groupe constitué d'un hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle inférieur, un (C₂-C₆)alkényle inférieur, un (C₂-C₆)alkynyle inférieur, un cycloalkyle, un aryle, des

radicaux hétérocycles monocycliques, bicycliques ou tricycliques comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis indépendamment parmi l'oxygène, l'azote, et le soufre, lesdits radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué d'un hydroxy, d'un (C₁-C₆)alcoxy inférieur, d'un (C₁-C₆)alkyle inférieur, d'un halogène, nitro, cyano, azido, uréido, uréylène, carboxyle, de dérivés carbonyle, trifluorométhyle, acyloxy, alkylthio, arylthio, alkylsulfinyle, arylsulfinyle, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, amino, alkylamino, trialkylsilyl, aminosulfonyl, dialkylamino, alkanoylamino, aroylamino, phényle et naphthyle ;

- R³₃₄ est choisi parmi le groupe constitué de l'hydrogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, halogène, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, hydroxyle, alcoxycarbonyl, et alcoxycarbonylalkyle ;

- X₃₄ est choisi parmi le groupe constitué de

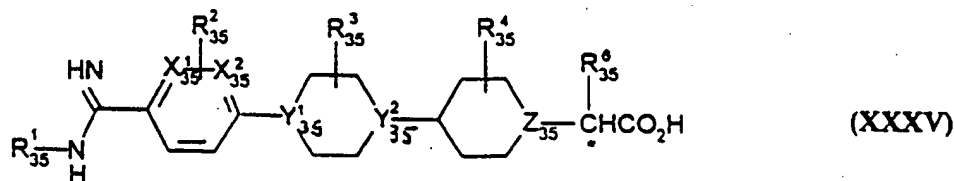


- m₃₄ est un nombre entier de 1 à 4 ;

- n₃₄ est un nombre entier de 0 à 4 ; et

- p₃₄ est 0 ou 1 dans lequel n₃₄ et p₃₄ ne sont tous les deux égaux à 0 ; tels que décrits dans WO 94/22820.

XXXV - Le GR 144053 ou un de ses analogues de formule :



dans lesquels :

- X¹₃₅ et Y¹₃₅, identiques ou différents, représentent CH ou N ;

- X²₃₅ représente CH, mais lorsque X¹₃₅ représente CH, il peut aussi représenter N ;

- Y²₃₅ représente N, mais lorsque que Y¹₃₅ représente N, il peut aussi représenter CH ;

- Z₃₅ représente N ou N⁺R⁵₃₅ ;

- R¹₃₅ représente un atome d'hydrogène ou un hydroxyle, un (C₁-C₄)alkyle ou un groupe 2,2,2-trifluoroéthyle ;

- R_{35}^2 représente un atome d'hydrogène mais lorsque X_{35}^1 et X_{35}^2 représentent tous les deux CH, il peut aussi représenter un atome de fluore, chlore, brome ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

5 - R_{35}^3 représente un atome d'hydrogène mais lorsque Y_{35}^1 et Y_{35}^2 représentent tous les deux N, il peut aussi représenter un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe hydroxyméthyle ;

- R_{35}^4 représente un atome d'hydrogène, ou lorsque Z_{35} représente N, R_{35}^4 peut aussi représenter un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R_{35}^5 représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou un groupe phényle .

10 - R_{35}^6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

ainsi que ses dérivés, sels, solvates pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans EP 542363.

15

XXXVI - Le BIBU 104 et ses analogues de formule :



(XXXVI)

dans laquelle :

20

- A_{36} représente un groupe alkylène iminocyclique de 4 à 7 chaînons éventuellement substitué par les groupes R_{36}^1 , R_{36}^2 et R_{36}^3 , dans lequel un groupe éthylène peut être substitué par un groupe éthénylène ou un groupe méthylène peut être substitué par un groupe carbonyle;

25

- R_{36}^1 représente un groupe aryle ou un groupe alkyle éventuellement mono- ou polyinsaturé de 1 à 6 atomes de carbone, lequel peut être substitué par un ou deux groupes aryle, par un groupe cycloalkyle, alkylthio, alkylsulfinyne, alkylsulfonyne, alkylcarbonyne, aralkylcarbonyne, arylcarbonyne, R_{36}^4 -O-CO-, $(R_{36}^5)_2$ NCO- ou bien un groupe R_{36}^6 CO ou par un groupe aryle bi- ou tricyclique, lequel peut être complètement ou partiellement hydrogéné, étant entendu que le groupe alkyle insaturé ne peut pas être directement relié à l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} par une triple liaison et qu'une double liaison ne peut être reliée à l'atome d'azote endocyclique que lorsqu'un groupe carbonyle est contigu à la double liaison,

30

ou bien, dès lors que R_{36}^1 n'est pas rattaché à l'atome d'azote du radical A_{36} lorsque A_{36} représente un cycle lactame, R_{36}^1 représente un groupe carbonyle, lequel est substitué par un groupe alkyle, aralkyle, aryle, $(R_{36}^5)_2$ N, R_{36}^4 OCO, $(R_{36}^5)_2$ NCO, alcoxy, aralcoxy, alkylcarbonyl-NR₃₆⁵-alkyle, aralkylcarbonyl-NR₃₆⁵-alkyle, arylcarbonyl-NR₃₆⁵-

35

alkyle, R_{36}^4 O-alkyle, $(R_{36}^5)_2$ N-alkyle, alkyl-SO₂-NR₃₆⁵-alkyle, aralkyl-SO₂-NR₃₆⁵-alkyle ou bien aryl-SO₂-NR₃₆⁵-alkyle,

5 un groupe alkyle en C₁-C₆, substitué par R_{36}^6 , par un ou deux groupes hydroxy, par un groupe alcoxy, aryloxy, aralcoxy, arylthio, aralkylthio, arylsulfinyle, aralkylsulfinyle, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, N(R_{36}^5)₂-sulfonyl, R_{36}^6 -sulfonyl, $(R_{36}^5)_2$ N, alkylcarbonyl-NR₃₆⁵, arylcarbonyl-NR₃₆⁵, aralkylcarbonyl-NR₃₆⁵, alkylsulfonyl-NR₃₆⁵, arylsulfonyl-NR₃₆⁵, aralkylsulfonyl-NR₃₆⁵, $(R_{36}^5)_2$ N-CO-NR₃₆⁵ ou bien un groupe $(R_{36}^5)_2$ N-SO₂-NR₃₆⁵, étant entendu que lorsque R_{36}^1 est relié à l'atome d'azote endocyclique du radical A₃₆, les substituants du groupe alkyle se trouvent seulement à partir de la position 2,

15 ou bien, lorsque le radical R_{36}^1 n'est pas relié à un atome de carbone voisin de l'atome d'azote endocyclique et lorsque le radical R_{36}^1 n'est pas relié à un atome de carbone insaturé du radical A₃₆, R_{36}^1 peut également représenter un groupe hydroxy, alkylcarbonyl-NR₃₆⁵, arylcarbonyl-NR₃₆⁵, aralkylcarbonyl-NR₃₆⁵, alkylsulfonyl-NR₃₆⁵, arylsulfonyl-NR₃₆⁵, aralkylsulfonyl-NR₃₆⁵, $(R_{36}^5)_2$ N-CO-NR₃₆⁵ ou bien $(R_{36}^5)_2$ N-SO₂-NR₃₆⁵,

20 ou bien, dès lors que R_{36}^1 n'est pas relié à l'atome d'azote du radical A₃₆, lorsque A₃₆ représente un cycle lactame et n'est pas relié à l'atome de carbone voisin de l'atome d'azote, R_{36}^1 peut également représenter un groupe alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl ou bien $(R_{36}^5)_2$ N-SO₂,

25 ou bien, lorsque le radical R_{36}^1 n'est pas relié à l'atome endocyclique du radical A₃₆, ni à un atome de carbone voisin de l'atome d'azote endocyclique du radical A₃₆, ni à un atome de carbone insaturé du radical A₃₆, R_{36}^1 peut représenter un groupe alcoxy, aryloxy, aralcoxy, alkylthio, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyle, arylsulfinyle ou bien aralkylsulfinyle,

30 ou bien, lorsque R_{36}^1 n'est pas relié à l'atome d'azote endocyclique du radical A₃₆, R_{36}^1 peut représenter un groupe carboxy, dans lesquels,

35 R_{36}^4 et R_{36}^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aralkyle, aryle ou alcoxyalkyle, étant entendu que le groupe alcoxy ne

peut pas être présent sur le même atome de carbone que le groupe carbonyloxy ou bien carbonylamino, et

R_{36}^6 est un groupe alkylènimino de 5 à 7 chaînons relié par l'azote, dans lequel un groupe méthylène en position 3 ou en position 4 peut être remplacé par un S, un
 5 groupe sulfinyle, sulfonyle, imino, alkylimino, aralkylimino, arylimino, formylimino, alcanoylimino, aralcanoylimino, arylcarbonylimino, $(R_{36}^5)_2N$ -carbonylimino, alkylsulfonylimino, aralkylsulfonylimino, arylsulfonylimino, ou bien un groupe $(R_{36}^5)_2N$ -sulfonylimino, et lorsque R_{36}^5 n'est pas relié à un groupe carbonyle ou à un groupe sulfonyle, ledit groupe méthylène peut également être remplacé en position 2 par un
 10 groupe carbonyle ou bien en position 4 par un atome de soufre, étant entendu que R_{36}^5 est tel que défini ci-dessus et que la partie alcanoyle contient de 1 à 4 atomes de carbone,

R_{36}^2 et R_{36}^3 , identiques ou différents, représentent alkyle, aryle ou aralkyle,
 15 B_{36} représente un groupe cyano ou bien un groupe nitro, un groupe amino ou bien aminoalkyle de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupes alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou bien par un groupe aralkyle, un groupe amidino, guanidino, amidinoalkyle ou guanidinoalkyle éventuellement substitué par 1, 2 ou 3 groupes alkyle en C_1 - C_5 ou par un groupe
 20 aralkyle, dans lesquels la partie alkyle contient à chaque fois de 1 à 6 atomes de carbone et dans lesquels deux atomes d'azote d'un groupe amidino ou d'un groupe guanidino peuvent également former ensemble une chaîne alkylène de 2 à 4 atomes de carbone, étant entendu qu'un atome d'azote dans les groupes mentionnés ci-dessus peut également être substitué par un groupe cyano, hydroxy, alcoxy, amino,
 25 arylcarbonyle, aryloxy-carbonyle, aralcoxy-carbonyle ou par un groupe alcoxy-carbonyle de 2 à 6 atomes de carbone dès lors qu'il ne se présente pas sous la forme d'un ammonium, ou bien un groupe ammonium ou ammonioalkyle de 1 à 6 atomes de carbone substitué par 3 groupes alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,

30 E_{36} , lequel est relié à un atome de carbone du groupe Y_{36} ou du groupe A_{36} et qui a au minimum entre lui et le premier atome d'azote de B_{36} au moins 10 liaisons, est un vinyle, un hydroxyméthyle, un bis(hydroxycarbonyl)méthyle, un bis(alcoxycarbonyl)méthyle, un CN, un sulfo, un phosphono, un O-alkylphosphono ou un 5-tétrazolyne, un carbonyle (substitué par un (C_1-C_7) alcoxy, par NH_2 , OH, aralkoxy,
 35 hétéroarylalkoxy, aminoalcoxy ou par un aminocarbonylalkoxy, dans lequel les groupes amino sont eux-mêmes éventuellement mono- ou disubstitués par alkyle,

aryle ou aralkyle, ou un alkylèniminoalcoxy contenant de 5 à 7 chaînons (dans lequel un des groupes CH_2 du noyau alkylèneimino de 5 à 7 chaînons est éventuellement remplacé par un carbonyle, un groupe en position 4 pouvant aussi être remplacé par un atome d'oxygène, un atome de soufre, SO , imino, alkylimino, aralkylimino ou arylimino, ou en position 2 ou 4 par un SO_2), avec la limitation que si B_{36} est relié via un atome d'azote à un groupe aryle de X_{36} , E_{36} ne peut pas être un vinyle relié par un méthylène à l'azote cyclique de A_{36} si A_{36} est une pyrrolidine ;

- X_{36} est un groupe de formule $-\text{X}_{36}^1-\text{X}_{36}^2-\text{X}_{36}^3-\text{X}_{36}^4-\text{X}_{36}^5-$ dans lequel
 10 - X_{36}^1 est lié au radical A_{36} et X_{36}^5 est lié au radical B_{36} , et représente une liaison, un groupe alkylène éventuellement mono- ou polyinsaturé, ou un groupe arylène éventuellement mono- ou polyinsaturé, étant entendu qu'entre le groupe alkylène et le groupe X_{36}^2 voisin, peut se trouver en plus encore un atome d'oxygène ou un atome de soufre ou bien un groupe SO , SO_2 , NR_{36}^7 , CO , $\text{CO}-\text{NR}_{36}^8$, $\text{NR}_{36}^8-\text{CO}$, SO_2-
 15 NR_{36}^8 , $\text{NR}_{36}^8-\text{SO}_2$, $\text{NR}_{36}^8-\text{CO}-\text{NR}_{36}^8$ ou $\text{NR}_{36}^8-\text{SO}_2-\text{NR}_{36}^8$,

ou bien encore lorsque le radical X_{36}^1 n'est pas relié à l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} , lorsque A_{36} représente un cycle lactame, X_{36}^1 représente un groupe carbonyle, alkylèncarbonyle, CONR_{36}^8 ou bien $\text{CO}-\text{O}$ et, dans le cas où le groupe
 20 X_{36}^1 n'est pas lié à un atome de carbone voisin de l'atome d'azote endocyclique ni à l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} , lorsque A_{36} représente un cycle lactame, X_{36}^1 représente un groupe SO_2 ou un groupe $\text{SO}_2-\text{NR}_{36}^8$,

ou bien, lorsque le radical X_{36}^1 n'est pas relié à un atome de carbone voisin de l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} , X_{36}^1 peut également représenter un
 25 atome d'oxygène, un groupe NR_{36}^7 , $\text{NR}_{36}^8-\text{CO}$ ou bien $\text{NR}_{36}^8-\text{SO}_2$,

ou bien, lorsque le groupe X_{36}^1 n'est pas relié à l'atome d'azote endocyclique ni à l'atome de carbone voisin de l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} , X_{36}^1 peut
 30 également représenter un atome de soufre ou un groupe sulfinyle, étant entendu que

R_{36}^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aralkyle, aryle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle, arylcarbonyle, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, aminocarbonyle ou bien aminosulfonyl, les groupes amino
 35 mentionnés ci-dessus pouvant être mono- ou disubstitués par des substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle; et

R_{36}^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle ou aralkyle,

X_{36}^2 représente un cycle fluorényle dont le groupe méthylène peut être remplacé par un groupe carbonyle ou hydroxyméthylène, ou bien un noyau arylène, dans lequel deux atomes de carbone voisins du noyau arylène peuvent être éventuellement rattachés par un pont propylène, propényle, butylène, butényle, butadiényle, pentylène, pentényle ou bien pentadiényle, un noyau naphthalène complètement ou partiellement hydrogéné sur les deux cycles ou bien un noyau arylène tricyclique éventuellement complètement ou partiellement hydrogéné, étant entendu que dans ces systèmes cycliques un groupe méthylène peut être remplacé par un groupe carbonyle ou hydroxyméthylène,

un groupe cycloalkyle éventuellement mono- ou polyinsaturé, un groupe bicycloalkyle éventuellement mono- ou polyinsaturé de 6 à 12 atomes de carbone ou bien un groupe spiroalkyle de 8 à 12 atomes de carbone éventuellement mono- ou polyinsaturé, lesquels peuvent porter encore 1 à 3 substituants alkyle,

un groupe alkyle de 1 à 8 atomes de carbone, lequel peut être mono- ou polyinsaturé, étant entendu cependant qu'une double liaison ou une triple liaison n'est pas voisine d'un hétéroatome,

X_{36}^3 représente une liaison, un groupe alkyle de 1 à 7 atomes de carbone, lequel peut être mono- ou polyinsaturé, étant entendu qu'une double ou une triple liaison ne peut être voisine d'une triple liaison du radical X_{36}^2 , ou un groupe hydroxyalkyle,

ou bien, lorsque X_{36}^3 ne se trouve pas immédiatement après un groupe amino éventuellement substitué, un groupe trialkylammonium ou un groupe nitro ou bien encore après une triple liaison du radical B_{36} , X_{36}^3 peut représenter également un groupe CO, $CONR_{36}^8$ ou bien NR_{36}^8CO , étant entendu que ce dernier n'est pas directement lié à une double ou triple liaison aliphatique du radical X_{36}^2 ,

ou bien, lorsque X_{36}^3 n'est pas immédiatement après un hétéroatome ou bien un atome de carbone insaturé du radical B_{36} , X_{36}^3 peut également représenter un groupe SO_2 .

ou bien encore, lorsque X_{36}^2 ne contient pas à son extrémité une double ou triple liaison aliphatique et, lorsque X_{36}^3 ne suit pas immédiatement un hétéroatome ou un atome de carbone insaturé du radical B_{36} , X_{36}^3 peut représenter également un atome d'oxygène ou un atome de soufre, un groupe SO, NR_{36}^7 , $NR_{36}^8SO_2$ ou bien $SO_2NR_{36}^8$,
5 étant entendu que R_{36}^7 et R_{36}^8 sont tels que définis ci-dessus,

X_{36}^4 représente une liaison, un groupe arylène, dans lequel deux atomes de carbone voisins peuvent être reliés et par un pont propylène, propénylène, butylène, buténylène, butadiénylène, pentylène, penténylène ou bien pentatiénylène, un
10 groupe cycloalkylène ou bien un groupe bicycloalkylène de 6 à 12 atomes de carbone et

X_{36}^5 représente une liaison, un groupe alkylène, lequel peut être mono- ou polyinsaturé, étant entendu qu'une double ou triple liaison ne peut pas être liée à un hétéroatome du radical B_{36} ou bien du radical X_{36}^3 ou bien à une triple liaison terminale du radical X_{36}^3 , si X_{36}^4 représente une liaison,
15

un groupe CO-alkylène ou bien si X_{36}^5 ne se trouve pas immédiatement après un groupe amino éventuellement alkylé, un groupe trialkylammonium ou un groupe nitro ou bien après une triple liaison du radical B_{36} , alors X_{36}^5 peut également représenter CO, $CONR_{36}^8$ ou bien NR_{36}^8CO , étant entendu que ce dernier n'est pas directement lié à un atome d'oxygène ou un atome de soufre ou à un groupe carbonyle du radical X_{36}^3 ou à une double ou une triple liaison,
20

ou bien encore, lorsque le groupe alkylène du radical B_{36} succède à X_{36}^5 et que X_{36}^5 n'est pas immédiatement voisin d'un atome d'oxygène ou d'un atome de soufre ou bien d'un groupe carbonyle du radical X_{36}^3 ou bien d'une double ou triple liaison, X_{36}^5 peut représenter également un groupe $NR_{36}^8SO_2$, $SO_2NR_{36}^8$ ou bien SO_2 ,
25

ou bien, lorsque X_{36}^5 n'est pas immédiatement voisin d'un hétéroatome ou bien d'un groupe CO du radical X_{36}^3 ou bien d'une double ou triple liaison, X_{36}^5 peut également représenter un groupe O-alkylène, S-alkylène ou bien SO-alkylène, étant entendu qu'un hétéroatome du radical B_{36} ne se trouve pas sur le même atome de carbone qu'un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe SO et que les radicaux R_{36}^7 et R_{36}^8
30 sont tels que définis ci-dessus et
35

Y_{36} est un group. de formule :

$-Y_{36}^1-Y_{36}^2-Y_{36}^3-$, dans lequel

Y_{36}^1 est lié au groupe A_{36} et Y_{36}^3 est lié au groupe E_{36} et Y_{36}^1 représente une liaison, un groupe alkylène, lequel peut être mono- ou polyinsaturé, étant entendu cependant qu'une triple liaison du groupe alkyle n'est pas directement liée à l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} et qu'une double liaison peut être liée à l'atome d'azote endocyclique seulement si elle est suivie d'un groupe carbonyle, un groupe hydroxyalkylène dont le groupe hydroxy n'est pas porté par l'atome de carbone qui est lié à l'azote endocyclique du radical A_{36} si Y_{36}^1 est relié à l'azote endocyclique, un groupe CO ou bien un groupe $CO-NR_{36}^8$, dès lors que ceux-ci ne sont pas directement liés à l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} lorsque celui-ci représente un cycle lactame,

ou bien, lorsque Y_{36}^1 n'est pas relié à un atome de carbone voisin de l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} et ne se trouve pas sur l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} , lorsque A_{36} représente un cycle lactame, Y_{36}^1 représente également un groupe SO_2 ou un groupe $SO_2-NR_{36}^8$,

ou bien, lorsque Y_{36}^1 n'est pas relié à l'atome d'azote endocyclique ou à un atome de carbone voisin de l'atome d'azote endocyclique ou à un atome de carbone insaturé du radical A_{36} , Y_{36}^1 peut représenter également un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe SO, NR_{36}^7 ou $NR_{36}^8-SO_2$, étant entendu que R_{36}^7 et R_{36}^8 sont tels que définis ci-dessus,

Y_{36}^2 représente une liaison, un groupe alkylène, lequel peut être mono- ou polyinsaturé, étant entendu cependant qu'une double liaison ou une triple liaison ne peut être voisine d'un hétéroatome ou d'une triple liaison du radical Y_{36}^1 , un groupe arylène,

ou bien, lorsque Y_{36}^1 ne se termine pas par un atome d'oxygène ou un atome de soufre ou une triple liaison ou bien un groupe CO, Y_{36}^2 représente CO, SO_2 ou bien $CONR_{36}^8$,

ou bien lorsque Y_{36}^1 ne se termine pas par un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe sulfinyle ou bien une double ou triple liaison, Y_{36}^2 représente un groupe NR_{36}^7 .

ou bien lorsque Y_{36}^1 ne se termine pas par un hétéroatome, une double ou triple liaison ou bien un groupe CO, Y_{36}^2 représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou bien un groupe SO ou un groupe O-CO,

5

ou bien encore, lorsque Y_{36}^1 ne se termine pas par une double ou triple liaison, par un atome d'oxygène ou par un atome de soufre ou bien par un groupe CO, Y_{36}^2 représente un groupe $NR_{36}^8-SO_2$ ou bien $SO_2-NR_{36}^8$, étant entendu que R_{36}^7 et R_{36}^8 sont tels que définis ci-dessus,

10

Y_{36}^3 représente une liaison, un groupe arylène, alkylène-arylène, alkylénoxy-arylène, alkylènesulphényl-arylène, alkylènesulfinyl-arylène, alkylènesulfonyl-arylène, alkylène- NR_{36}^8 -arylène, alkylène-N(alkylcarbonyl)-arylène, alkylène-N(aralkylcarbonyl)arylène, alkylène-N(arylcarbonyl)-arylène, alkylène- NR_{36}^8 -carbonyl-arylène, 15 alkylénecarbonyl- NR_{36}^8 -arylène, bisarylène, alkylène-bisarylène ou bien alkylénoxy-bisarylène, étant entendu que R_{36}^8 est tel que défini précédemment,

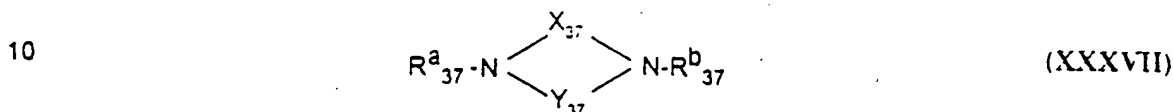
ou bien encore, lorsque Y_{36}^1 et Y_{36}^2 représentent chacun une liaison, Y_{36}^3 peut représenter hydroxyalkylène, $N(R_{36}^5)_2$ -alkylène, alkylcarbonyl- NR_{36}^8 -alkylène, 20 aralkylcarbonyl- NR_{36}^8 -alkylène, arylcarbonyl- NR_{36}^8 -alkylène, alkylsulfonyl- NR_{36}^8 -alkylène ou bien arylsulfonyl- NR_{36}^8 -alkylène, étant entendu que lorsque Y_{36} est relié à l'atome d'azote endocyclique du radical A_{36} , un groupe hydroxy, NR_{36}^8 ou $N(R_{36}^5)_2$ n'est pas relié à l'atome de carbone du radical A_{36} lié à l'atome d'azote endocyclique, et étant entendu que R_{36}^5 et R_{36}^8 sont tels que définis ci-dessus,

25 les groupes alkylène, alkyle, alcoxy, cycloalkyle, cycloalkylène, aryle et arylène étant tels que définis dans la demande EP 483 667, étant entendu que par groupe aryle et arylène on entend des groupes aromatiques mono-, bi- ou tricycliques, lequel peut être monosubstitué par un groupe aryle, aralkyle ou nitro et/ou lequel peut être mono, di- ou trisubstitué par un atome de fluor, chlore ou brome, par un groupe alkyle de 1 à 30 5 atomes de carbone, par un groupe hydroxy, alcoxy, aralcoxy, trifluorométhyle, mercapto, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, aralkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alcoxycarbonylamino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, N-alkylcarbonyl-alkylamino, N-aralkylcarbonyl-alkylamino, N-arylcarbonyl-alkylamino, N-alcoxycarbonylalkylamino, N-alkylsulfonyl-alkylamino, N-arylsulfonylalkylamino-, cyano, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, 35 dialkylaminocarbonyle, aminosulfonyle, alkylaminosulfonyle, dialkylaminosulfonyle,

alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle, arylcarbonyle, carboxy, sulfo, alcoxycarbonyle, aminocarbonylamino, N-aminocarbonylalkylamino ou aminoalkyle, les substituants étant identiques ou différents et les groupes amino, des groupes aminocarbonylamino, N-aminocarbonyl-alkylamino ou aminoalkyle mentionnés ci-

5 dessus pouvant être en outre mono- ou disubstitués par un groupe alkyle ou aralkyle, leurs isomères géométriques et les sels d'addition, tels que décrits dans EP 483 667.

XXXVII - Le BIBU 129 ou un dérivé cyclique d'urée de formule :



dans laquelle

- X_{37} est un carbimino éventuellement substitué par alkyle, aralkyle, aryle, hétéroaryle, ou cyano, CO, CS, SO ou SO_2 ;
- 15 - Y_{37} est
 - (a) un $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alkylène droit, ou un alkénylène éventuellement substitué par R^c_{37} et/ou R^d_{37} , et dans lequel chaque atome de carbone est substitué par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi F, Cl, Br, alkyle, CF_3 , aralkyle, aryle, hétéroaryle et alkylcarbonyle, et dans lequel aussi un ou deux CH_2 peuvent
 - 20 être remplacés par CO ;
 - (b) 1,2- $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ cycloalkylène éventuellement substitué par R^c_{37} et/ou R^d_{37} ;
 - (c) 1,2- $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ cycloalkénylène ;
 - (d) 1,2-phénylène dans lequel 1 ou 2 CH sont éventuellement substitués par N ou 1 ou 2 $\text{CH}=\text{CH}$ par un CONR^1_{37} , ledit 1,2-phénylène étant éventuellement substitué sur
 - 25 son squelette carboné par F, Cl, Br, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, CF_3 , OH, alcoxy, alkylthio, alkylsulfynyle, alkylsulfonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle, alcoxycarbonyle, COOH, NO_2 , $(\text{R}^1_{37})_2\text{N}$, $(\text{R}^1_{37})_2\text{NCO}$, $(\text{R}^1_{37})_2\text{NSO}_2$, ou par R^1_{37}NH ($-\text{R}^1_{37}$ pouvant lui-même être substitué par un alkylcarbonyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, hétéroarylcarbonyle, alkylsulfonyle, aralkylsulfonyle, ou arylsulfonyle) ;
 - 30 - R^1_{37} est un atome d'hydrogène, un alkyle, un aralkyle, un aryle ou un hétéroaryle ;
 - ou Y_{37} est
 - (e) CONH, NHCO, $\text{CH}=\text{N}$ ou $\text{N}=\text{CH}$, éventuellement substitué par R^c_{37} ou R^d_{37} ; un radical parmi R^a_{37} à R^d_{37} est $\text{A}_{37}\text{-B}_{37}\text{-C}_{37}$ dans lequel :
 - A_{37} est un $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ aminoalkyle, NH_2 , amidino, guanidino (pour chacun de ces
 - 35 groupes, un ou deux atomes d'hydrogène liés à un atome d'azote peuvent être remplacés par un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ou bien un atome d'hydrogène lié à un azote peut

être remplacé par un (C₂-C₅)alcoxycarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyl, aryloxycarbonyle ou aralkylcarbonyle) ; CN, cyano(C₁-C₄)alkyle ; ou à condition que A₃₇ soit relié à un atome N de B₃₇ ou C₃₇ ne faisant pas partie d'un cycle lactame, alors A₃₇ peut également représenter H ou alkyle ;

- 5 - B₃₇ est une liaison, un alkylène, ou un alkenylène ; un phénylène (éventuellement substitué par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi F, Cl, Br, (C₁-C₄)alkyle, CF₃, OH, alcoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, (R¹₃₇)₂N, (R¹₃₇)₂NCO, (R¹₃₇)₂NSO₂, NO₂, ou R¹₃₇NH, celui-ci pouvant être substitué tel que défini ci-dessus ;
- 10 un noyau pyridinylène, pyrimidinylène, pyrazinylène, pyridazinylène, ou triazinylène, (tous éventuellement substitués sur le squelette carboné par un alkyle ; un ou deux groupes -CH=N- de ces noyaux pouvant être remplacés par CONR¹₃₇, un atome d'azote pouvant être rattaché au radical C₃₇ au lieu de R₃₇¹ dès lors que celui-ci n'est pas lié à un hétéroatome ou à un groupe carbonyle du radical B₃₇) ;
- 15 un cyclopropylène, (éventuellement substitué par un alkyle, aralkyle, ou aryle) ; (C₄-C₅)cycloalkylène (éventuellement substitué comme le cyclopropylène et un CH du cycloalkylène pouvant être remplacé par un atome d'azote, un CH₂ adjacent à l'atome d'azote pouvant être en plus remplacé par CO) ;
- 20 un (C₆-C₇)cycloalkylène (éventuellement substitué comme le cyclopropylène et dans lequel 1 ou 2 CH (en position 1-4) peuvent être remplacés par un atome d'azote, un CH₂ adjacent à l'atome d'azote pouvant être de plus remplacé par un groupe carbonyle) ;
- 25 ou un biphenylène (éventuellement substitué par un ou deux F, Cl, Br, alkyle, CF₃, OH, alcoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, alkylcarbonyl-NR₃₇¹ ou alkylsulfonyl-NR¹₃₇) ;
- C₃₇ est un alkylène, ou un alkenylène (éventuellement substitué par OH, alcoxy, ou N(R¹₃₇)₂) ; alkylénecarbonyle (lié à B₃₇ via le CO) ; un phénylène (éventuellement substitué comme pour B₃₇) ; indanylène, ou 1,2,3,4-tétrahydronaphtylène (cycle saturé relié à A₃₇, le noyau aromatique étant relié à la partie carbamide) ;
- 30 pyridinylène, pyrimidinylène, pyrazinylène, pyridazinylène, ou triazinylène (tous éventuellement substitués sur le squelette carboné par un alkyle ; un ou deux groupes -CH=N- de ces noyaux pouvant être remplacés par un groupe -CO-NR₃₇¹, et un atome d'azote pouvant être rattaché au radical B₃₇ au lieu de R₃₇¹ dès lors que celui-ci ne représente pas une liaison ou n'est pas lié à un hétéroatome du radical C₃₇) ; ou (C₄-C₅)cycloalkylène, tel que défini pour B₃₇ ;
- 35 - un second radical choisi parmi R^a₃₇ à R^d₃₇ représente un groupe de formule

$F_{37}-E_{37}-D_{37}$, dans lequel

- D_{37} est un (C_1-C_5) alkylène ou un (C_2-C_5) alkénylène ; un phénylène (éventuellement mono- ou disubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi F, Cl, Br, (C_1-C_4) alkyl, CF_3 , OH, alkoxy, alkylthio, alkyl-SO-, alkyl-SO₂-, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, aralkoxycarbonylalkoxy, $(R^1_{37})_2N$ -, $(R^1_{37})_2NCO$ -, $(R^1_{37})_2NSO_2$ ou NO_2 ou bien $R^1_{37}NH$ - ($R^1_{37}NH$ - étant éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus); un noyau pyridinylène, pyrimidinylène, pyrazinylène, pyridazinylène ou triazinylène (tous éventuellement substitués sur le squelette carboné par un alkyle; un ou deux groupes $-CH=N-$ de ces noyaux pouvant être remplacés par un groupe $-CO-NR^1_{37}$, et un atome d'azote pouvant être rattaché au radical E_{37} au lieu de R^1_{37} dès lors que celui-ci ne représente pas une liaison ou n'est pas lié à un hétéroatome du radical D_{37}); (C_4-C_5) cycloalkylène comme défini ci-dessus pour B_{37} ;
- un (C_4-C_5) cycloalkylène tel que défini ci-dessus pour B_{37} , un (C_6-C_7) cycloalkylène tel que défini ci-dessus pour B_{37} , ou bien un groupe (C_2-C_6) alkylène interrompu par le radical W dans lequel W représente O, S, SO, SO₂, R_{37}^1N -, (alkylcarbonyl)N-, (aralkylcarbonyl)N-, (arylcarbonyl)N-, (hétéroarylcarbonyl)N-, (alkylsulfonyl)N-, (arylsulfonyl)N-, aminocarbonyl- ou carbonylamino;
- E_{37} est une liaison, un (C_1-C_5) alkylène, ou un (C_2-C_5) alkénylène (éventuellement substitué par un ou deux alkyle, ou par un OH, alcoxy, NH₂, alkylamino, aralkylamino, dialkylamino, bis(aralkyl)amino, un carboxyalkyle, un alkoxycarbonylalkyle ou un aralkoxycarbonylalkyle);
- un phénylène (éventuellement substitué comme pour B_{37});
- un noyau pyridinylène, pyrimidinylène, pyrazinylène, pyridazinylène ou triazinylène (tous éventuellement substitués sur le squelette carboné par un alkyle; un ou deux groupes $-CH=N-$ pouvant être remplacés par un groupe $CO-NR^1_{37}$ et un atome d'azote pouvant être lié au radical D_{37} au lieu du radical R^1_{37}); un groupe (C_4-C_5) -cycloalkylène tel que défini pour D_{37} ; un groupe (C_6-C_7) cycloalkylène tel que défini pour D_{37} ; un alkylènearylène (aryle relié à D_{37}) ; ou encore un alkylène relié à W_{37} de D_{37} ;
- F_{37} est un groupe carbonyle substitué par OH ou (C_1-C_6) alcoxy (un (C_1-C_3) alcoxy pouvant être substitué sur chacune de ses positions par un aryle ou un hétéroaryle, ou en position 2 ou 3 par un pyrrolidin-2-on-1-yl, morpholino, thiomorpholino, ou 1-oxido-thiomorpholino); sulpho ; phosphono ; O-alkylphosphono ou tétrazol-5-yl ; étant entendu que lorsque $A_{37} = CN$ ou un amino ou un aminoalkyle (les radicaux amino et aminoalkyle étant éventuellement benzoylés ou benzyloxycarbonylés sur

l'atome d'azote), la distance la plus courte entre l'atome d'azote de ces groupes et F_{37} étant au moins de 10 liaisons) ;

- un troisième radical choisi parmi R^a_{37} à R^d_{37} est H, alkyle, perfluoroalkyle, aralkyle, aryle, ou hétéroaryle, étant entendu que ce troisième radical, lorsqu'il est relié à un atome de carbone insaturé de Y_{37} , peut être aussi un alcoxy, un alkylthio, ou $(R^1_{37})_2N$;

- un quatrième radical choisi parmi R^a_{37} à R^d_{37} est H, un alkyle, un aralkyle, un aryle ou un hétéroaryle ; ou encore R^a_{37} ou R^b_{37} ensemble avec R^c_{37} ou R^d_{37} adjacent représentent une liaison ;

Il doit être entendu qu'à moins d'être définis autrement

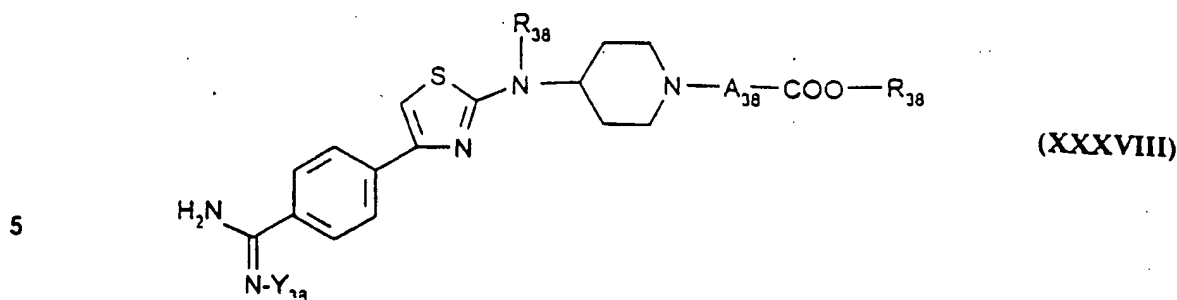
(a) tous les alkyle, alkylène, alkénylène ou alcoxy ont de 1 à 3 atomes de carbone ;

(b) l'aryle est phényle (éventuellement substitué par un CF_3 , $COOH$, $(R^1_{37})_2NCO$, alcoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, NO_2 , $(R^1_{37})_2N$, alkylcarbonyl- NR_{37}^3 -, aralkylcarbonyl- NR_{37}^3 -, arylcarbonyl- NR_{37}^3 -, hétéroarylcarbonyl- NR_{37}^3 -, alkylsulfonyl- NR_{37}^3 -, aralkylsulfonyl- NR_{37}^3 -, arylsulfonyl- NR_{37}^3 -, ou $(R_{37}^3)_2N$ -sulfonyl ; ou par de 1 à 3 F, Cl, Br, OH, ou un (C_1-C_4) alkyle ou alcoxy) ;

l'hétéroaryle est un cycle hétéroaromatique à 5 chaînons avec un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un atome d'azote, un atome d'azote et un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un atome d'azote ou deux atomes d'azote et un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un atome d'azote, ou bien un cycle hétéroaromatique à 6 chaînons avec un, deux ou trois atomes d'azote, et dans lequel un ou deux groupes $-CH=N-$ peuvent être remplacés par un groupe $-CO-NR_{37}^3$, étant entendu que lesdits cycles hétéroaromatiques peuvent être substitués par un ou deux groupes alkyle ou bien par un atome de fluor, de chlore ou de brome ou par un groupe hydroxy ou alcoxy,

et leurs formes tautomères et leurs stéréoisomères (ou leurs mélanges) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que décrits dans EP 503548.

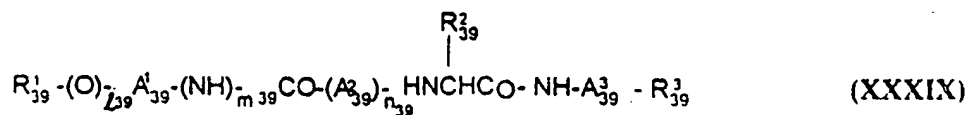
XXXVIII - Le SR 121787A ou une de ses analogues de formule :



dans laquelle :

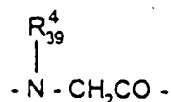
- 10 - R_{38}^1 représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_5 , un cycloalkyle en C_3-C_8 ; un aralkyle dont la partie alkyle est en C_1-C_5 , un groupe alcoxycarbonylalkyle dans lequel les parties alcoxy et alkyle sont en C_1-C_3 ou un groupe carboxyalkyle dans lequel la partie alkyle est en C_1-C_3 ;
- 15 - A_{38} représente soit un groupe méthylène éventuellement mono ou di-substitué par un groupe alkyle en C_1-C_5 ; par un groupe alcoxycarbonylalkyle dans lequel les parties alcoxy et alkyle sont en C_1-C_5 ; par un groupe carboxyalkyle dont la partie alkyle est en C_1-C_5 ; par un groupe phényle ou benzyle non substitué ou substitué sur le noyau aromatique par un alkyle en C_1-C_5 , un alcoxy en C_1-C_5 , un hydroxyle, un halogène ou un trifluorométhyle ; par un groupe pyridyle ; soit un groupe éthylène ;
- 20 - R_{38} représente l'hydrogène, ou un groupe alkyle en C_1-C_5 ; un groupe aryle ou un groupe aralkyle dont la partie alkyle est en C_1-C_5 éventuellement substitué par un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_3 , un halogène, un trifluorométhyle ou un alkyle en C_1-C_5 ;
- 25 - Y_{38} représente l'hydrogène ; un groupe $-COOR_{38}^2$ dans lequel R_{38}^2 représente un groupe alkyle en C_1-C_5 , un groupe aryle ou un groupe aralkyle dont la partie alkyle est en C_1-C_5 éventuellement substitué par un alkyle en C_1-C_5 ; un groupe $-COR_{38}^3$ dans lequel R_{38}^3 représente un alkyle en C_1-C_5 ; ou un de leurs sels, tels que décrit dans EP 719775.

30 XXXIX - Le FK 633 et ses analogues peptidiques de formule :



35 dans laquelle :

- R_{39}^1 est un groupe phényle, naphtyle ou anthryle, dont chacun a 1 à 3 substituants choisis dans le groupe constitué des groupes amidino et amidino protégé,
- R_{39}^2 est un groupe carboxy(alkyle en C_1-C_6) ou carboxy(alkyle en C_1-C_6) protégé,
- R_{39}^3 est un groupe carboxy ou carboxy protégé,
- 5 - A_{39}^1 est un groupe alkylène qui peut avoir 1 à 3 substituants choisis dans le groupe constitué des groupes amino et amino protégé,
- A_{39}^2 est un groupe de formule :



10

dans laquelle R_{39}^4 est un groupe alkyle en (C_1-C_6) ou un groupe de formule :



15

20

25

30

35

- A_{39}^3 est un groupe alkylène en C_1-C_6 qui peut avoir 1 à 3 substituants choisis dans le groupe constitué d'un groupe alkyle en C_1-C_6 ; mono (ou di ou tri)phényl(alkyle en C_1-C_6) qui peut avoir 1 à 3 substituants choisis dans le groupe constitué d'un groupe hydroxy, alcoxy en C_1-C_6 , et hydroxy protégé ; hydroxy(alkyle en C_1-C_6) ; hydroxy(alkyle en C_1-C_6) protégé ; [cycloalkyle en C_5-C_6](alkyle en C_1-C_6) ; et hétérocyclyl-alkyle en C_1-C_6 , dans lequel la partie hétérocyclique est un groupe hétéromonocyclique insaturé de 3 à 8 chaînons contenant 1 à 4 atomes d'azote, un groupe hétéromonocyclique insaturé de 3 à 8 chaînons, contenant 1 à 2 atomes d'oxygène et 1 à 3 atomes d'azote, ou un groupe hétéromonocyclique insaturé de 3 à 8 chaînons contenant 1 à 2 atomes de soufre et 1 à 3 atomes d'azote ;
- ℓ_{39} , m_{39} et n_{39} sont chacun identiques ou différents et égaux au nombre entier 0 ou 1 à condition que :
- (i) lorsque ℓ_{39} est un nombre entier 0,
- A_{39}^2 ne soit pas alors un groupe de formule



et

- (ii) lorsque ℓ_{39} et m_{39} sont chacun le nombre entier 0,

- R_{39}^1 est un groupe phényle ayant un substituant amidino ou naphtyle ayant un substituant amidino
- R_{39}^2 est un groupe carboxyméthyle ou (alcoxy en C_1-C_6) carbonylméthyle
- R_{39}^3 est un groupe carboxy ou un groupe (alcoxy en C_1-C_6)carbonyl,
- R_{39}^4 est un groupe alkyle en C_1-C_4 et
- A_{39}^1 est un groupe alkylène en C_1-C_6 .

- A₃₉³ soit alors un groupe alkylène en C₁-C₆ qui a un substituant choisi dans le groupe constitué des groupes : propyle, butyle, phényl(alkyle en C₁-C₆) ayant un substituant méthoxy ou éthoxy ; hydroxy(alkyle en C₁-C₆) ; et [cycloalkyle en C₅-C₆]-alkyle en C₁-C₆ ;

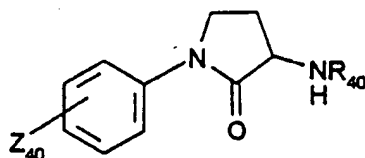
5 (iii) lorsque t_{39} est un nombre entier 1,

- m_{39} et n_{39} sont chacun le nombre entier 0,
- R_{39}^1 est un groupe 6-amidino-2-naphtyle,
- R_{39}^2 est un groupe carboxyméthyle
- R_{39}^3 est un groupe carboxy

10 - A₃₉¹ est un groupe méthylène,

- A₃₉³ ne soit pas alors un groupe méthylène ayant un substituant benzyle, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans EP 513675.

15 **XXXX - L'orbofiban ou un de ses analogues lactame de formule :**



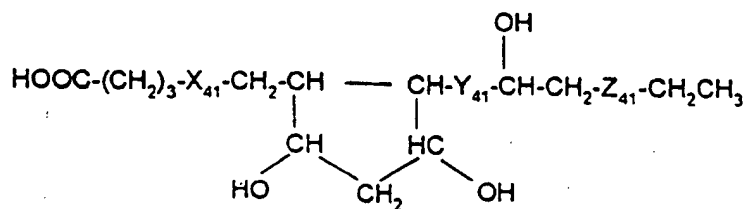
(XXXX)

20 dans laquelle

- R₄₀ est un groupe protecteur choisi parmi le groupe constitué du t-butoxycarbonyl et du carbobenzyloxy ;
- Z₄₀ est choisi parmi le groupe constitué de -CN, -CONH₂ et CO₂alkyle, tels que décrits dans US 5,484,946.

25

XXXXI - L'alprostadil ou ses analogues de formule :



(XXXXI)

30

dans lequel :

- X_1 et Z_1 sont $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ et
- Y_1 est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$.

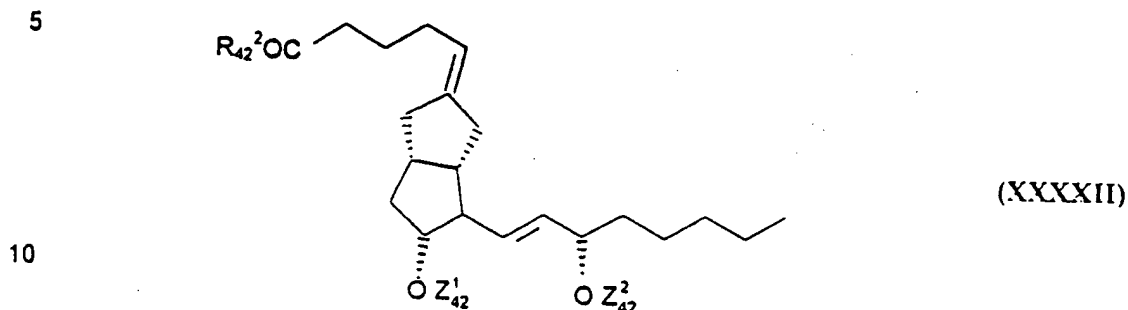
35 ou dans lequel :

- X_{41} et Y_{41} sont $-\text{CH}=\text{CH}-$, et

- Z_1 est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}-\text{CH}-$

et ses sels pharmaceutiquement acceptables, tels que décrits dans GB 1,040,544.

XXXXII - L'epoprostenol et ses analogues de formule :

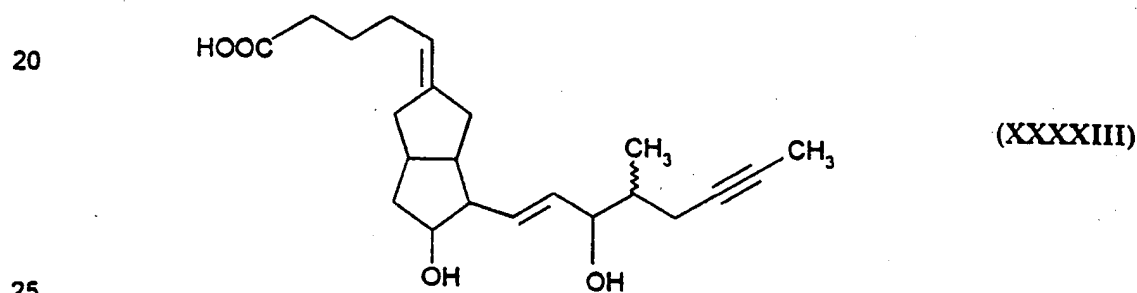


dans laquelle :

- R_{42} représente un hydrogène ou un cation pharmacologiquement acceptable, et

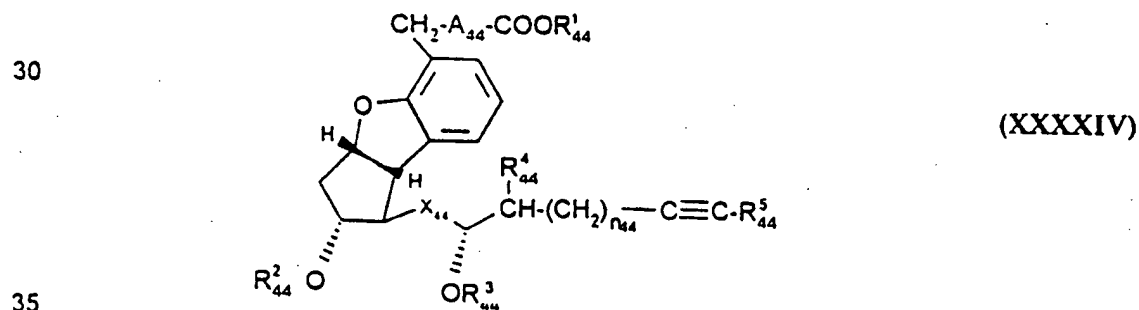
15 - Z_{42}^1 et Z_{42}^2 sont un hydrogène et/ou un groupe protecteur, tels que décrits dans DE 2720999.

XXXXIII - L'iloprost et ses analogues de formule :



ou un de ses dérivés décrits dans Ger. pat. 2,845,770 et U.S. 4,692,464.

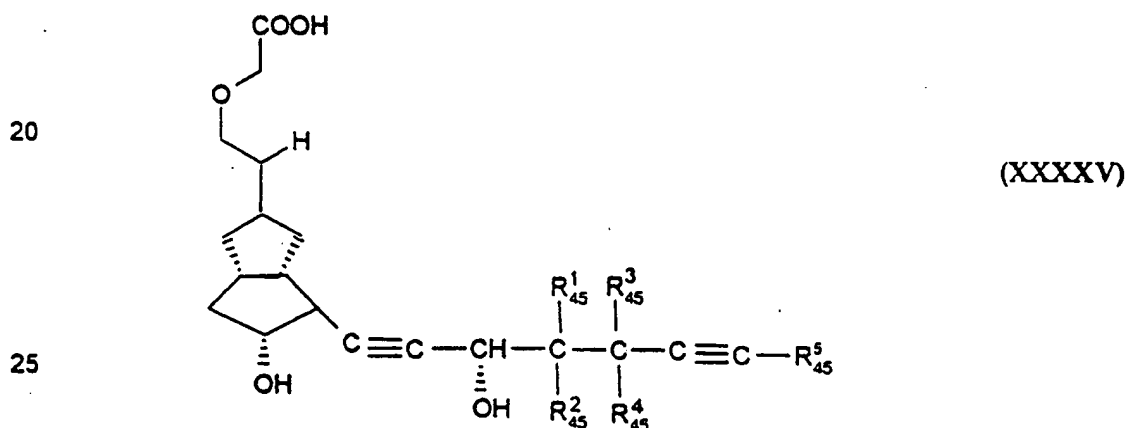
XXXXIV - Le beraprost ou un de ses analogues de formule :



dans laquelle :

- R_{44}^1 est un cation pharmaceutiquement acceptable, un atome d'hydrogène ou un groupe n-alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone ;
- 5 - R_{44}^2 est un atome d'hydrogène, un groupe acyle ayant de 2 à 10 atomes de carbone, ou un groupe aroyle de 7 à 13 atomes de carbone ;
- R_{44}^3 est un atome d'hydrogène, un groupe acyle de 2 à 10 atomes de carbone ou un groupe aroyle de 7 à 13 atomes de carbone ;
- R_{44}^4 est un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe éthyle ;
- 10 - R_{44}^5 est un groupe n-alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ;
- n_{44} est un entier de 0 à 4 ;
- A_{44} est un $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou un trans $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- X_{44} est un $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou un trans $-\text{CH}=\text{CH}-$, tels que décrits dans EP 84856.

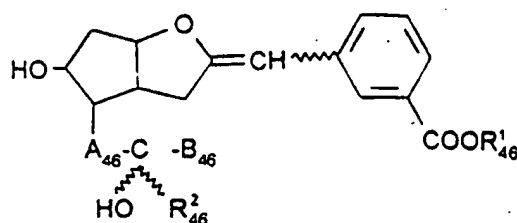
- 15 XXXXV - Le cicaprost ou un dérivé de l'hexahydro-13,14,18,18,19,19-oxa-3-carba-6a-prostaglandine I₂ (5E) qui répondent à la formule :



dans laquelle :

- R_{45}^1 , R_{45}^2 , R_{45}^3 et R_{45}^4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, et
- 30 - R_{45}^5 représente un radical alkyle contenant 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que les sels qu'ils forment avec des bases acceptables du point de vue physiologique, tels que décrits dans EP 119949.

- 35 XXXXVI - Le taprostène ou un dérivé d'acide 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-phénylène-6,9-epoxy-11,15-dihydroxy-5-prostenoïque de formule :

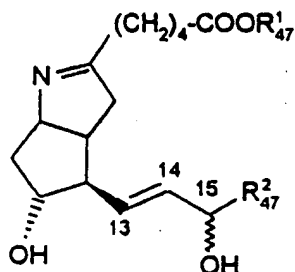


(XXXXVI)

dans laquelle :

- l'atome de carbone portant R'₄₆ peut être racémique ou de configuration S ;
- R'₄₆ est hydrogène, un cation pharmaceutiquement acceptable ou le résidu d'un alcool qui peut être utilisé pharmaceutiquement sous une forme estérifiée ;
- R'₄₆ est hydrogène ou CH₂ ;
- A₄₆ un trans-vinylène, ou un 1,2-éthylène ; et
- B₄₆ est le résidu en (C₅-C₉) de structure -C(R'₄₆)(R'₄₆)-(CH₂)₃-CH₃ dans lequel R'₄₆ et R'₄₆ sont chacun hydrogène, CH₃ ou C₂H₅, ou bien B₄₆ représente un cyclohexyle éventuellement substitué en position 4 par un CH₃ ou un C₂H₅, tels que décrits dans EP 45842 ;

XXXXVII - L'ataprost ou un de ses dérivés de formule :



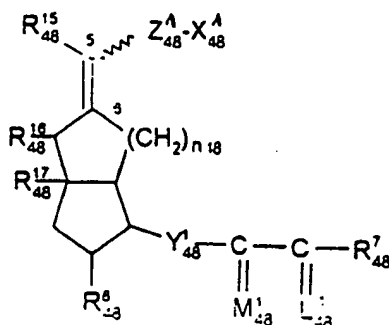
(XXXXVII)

dans laquelle :

- R'₄₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,
- R'₄₇ représente un groupe 2-méthylhexyle, un 3-propylcyclopentyle, 3-butylcyclopentyle, ou un groupe 4-propylcyclohexyle ; tel que défini dans DE 3316356.

XXXXVIII - Le ciprostène, ou un analogue carbacycline de formule :

5



(XXXXVIII)

dans laquelle :

- n_{48} est un ou deux ;
- 10 - L^1_{48} est $\alpha\text{-R}^3_{48}:\beta\text{-R}^4_{48}$, $\alpha\text{-R}^4_{48}:\beta\text{-R}^3_{48}$, ou un mélange de $\alpha\text{-R}^3_{48}:\beta\text{-R}^4_{48}$ et de $\alpha\text{-R}^4_{48}:\beta\text{-R}^3_{48}$ dans lequel ,
- R^3_{48} et R^4_{48} , identiques ou différents, sont un hydrogène, un méthyle, ou un fluor, avec la limitation que R^3_{48} ou R^4_{48} soit uniquement un fluor si l'autre est un hydrogène ou un fluor ;
- 15 - M^1_{48} est un $\alpha\text{-OH}:\beta\text{-R}^5_{48}$ ou $\alpha\text{-R}^5_{48}:\beta\text{-OH}$
- R^5_{48} est un hydrogène ou un méthyle ;
- R^7_{48} est :
 - (1) $\text{-C}_{m_{48}}\text{H}_{2m_{48}}\text{-CH}_3$, dans laquelle m_{48} est un entier de 1 à 5,
 - (2) un phénoxy éventuellement substitué par un, deux ou trois fluor, chlore, ou
 - 20 trifluorométhyle, un $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle, ou un $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxy, avec la limitation que R^7_{48} n'est un phénoxy ou un phénoxy substitué que lorsque R^3_{48} et R^4_{48} , identiques ou différents, sont un hydrogène ou un méthyle;
 - (3) un phényle, un benzyle, un phényléthyle, ou un phénylpropyle éventuellement substitué sur le cycle aromatique par un, deux ou trois chlore, fluor, ou
 - 25 trifluorométhyle, un $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle, un $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxy, avec la limitation que deux substituants maximum sont différents d'un alkyle ;
 - (4) $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_3$;
 - (5) $\text{-(CH}_2)_2\text{-CH(OH)CH}_3$, ou
 - (6) $\text{-(CH}_2)_3\text{-CH=C(CH}_3)_2$;
 - 30 - $\text{-C(L}^1_{48})\text{R}^7_{48}$ ensemble représente :
 - (1) un $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un à trois $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ alkyle ;
 - (2) un 2-(2-furyl)éthyle ;
 - (3) un 2-(3-thiényle)éthoxy, ou
 - (4) un 3-thiényloxyéthyle ;
 - 35 - R^8_{48} est un hydroxy, un hydroxyméthyle, ou un hydrogène ;
 - R^{15}_{48} est un hydrogène ou un fluor ;

- R_{48}^{16} est un hydrogène ou R_{48}^{16} et R_{48}^{17} ensemble forment un $-CH_2-$;

- R_{48}^{17} est défini tel que ci-dessus ou est

(1) un hydrogène

(2) un (C_1-C_4) alkyle;

5 (1) R_{48}^{20} , R_{48}^{21} , R_{48}^{22} , R_{48}^{23} et R_{48}^{24} sont tous des hydrogènes avec R_{48}^{22} représentant un α -hydrogène ou un β -hydrogène, ou bien

(2) R_{48}^{20} est un hydrogène, R_{48}^{21} et R_{48}^{22} ensemble forment une seconde liaison de valence entre le C-9 et le C-6a et R_{48}^{23} et R_{48}^{24} ensemble forment une seconde liaison de valence entre le C-8 et le C-9 ou sont tous les deux des hydrogènes, ou

10 bien

(3) R_{48}^{22} , R_{48}^{23} et R_{48}^{24} sont tous hydrogène, avec R_{48}^{22} étant soit un α -hydrogène soit un β -hydrogène et

(a) R_{48}^{20} et R_{48}^{21} ensemble sont un oxo ou

(b) R_{48}^{20} est un hydrogène et R_{48}^{21} est un hydroxy, soit un α -hydroxy ou un β -hydroxy ;

15

- X_{48}^1 est

(1) un $-COOR_{48}^1$ dans lequel :

- R_{48}^1 est

(a) un hydrogène

20

(b) un (C_1-C_{12}) alkyle,

(c) un (C_3-C_{10}) cycloalkyle,

(d) un (C_7-C_{12}) aralkyle,

(e) un phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois chlore ou un (C_1-C_3) alkyle,

25

(f) un phényle substitué sur la position para par un $-NH-CO-R_{48}^{25}$, un $-CO-R_{48}^{26}$, un $-O-CO-R_{48}^{24}$ ou un $-CH=N-NH-CO-NH_2$ dans lequel R_{48}^{25} est un méthyle, un phényle, un acétamidophényle, un benzamidophényle ou amino; R_{48}^{26} est méthyle ou phényle, $-NH_2$ ou méthoxy ; et R_{48}^{24} est un phényle ou un acétamidophényle, ou

(g) un cation pharmaceutiquement/pharmacologiquement acceptable ;

(2) un $-CH_2OH$,

30

(3) un $-COL_{48}^4$, dans lequel :

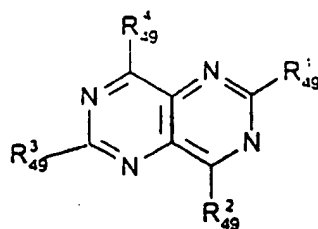
- L_{48}^4 est

(a) un amino de formule $-NR_{48}^{21}R_{48}^{22}$, dans laquelle R_{48}^{21} et R_{48}^{22} sont un hydrogène; un (C_1-C_{12}) alkyle; un (C_3-C_{10}) cycloalkyle; un (C_7-C_{12}) aralkyle; un phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois chlore, par (C_1-C_3) alkyle, par un

35

hydroxy, par un carboxy, par un (C_2-C_5) alcoxycarbonyle, ou par un nitro; un

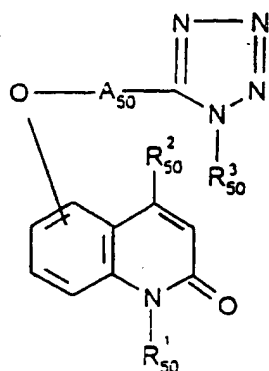
- (C₂-C₅)carboxyalkyle; un (C₂-C₅)carbamoylalkyle; un (C₂-C₅)cyanoalkyle; un (C₃-C₆)acétylalkyle; un (C₇-C₁₁)benzoalkyle éventuellement substitué par un, deux ou trois chlore, (C₁-C₃)alkyle, hydroxy, (C₁-C₃)alcoxy, carboxy, (C₂-C₅)alcoxycarbonyle ou nitro; un pyridyle éventuellement substitué par un, deux ou trois chlore, (C₁-C₃)alkyle ou (C₁-C₃)alcoxy; un (C₆-C₉)pyridylalkyle éventuellement substitué par un, deux ou trois chlore, (C₁-C₃)alkyle, hydroxy, ou (C₁-C₃)alkyle; un (C₁-C₄)hydroxyalkyle; un (C₁-C₄)dihydroxyalkyle, un (C₁-C₄)trihydroxyalkyle; avec la limitation supplémentaire que seulement un radical parmi R²¹₄₈ et R²²₄₈ est distinct d'un hydrogène ou d'un alkyle,
- (b) une amine cyclique choisie parmi le groupe constitué de pyrrolidino, de pipéridino, de morpholino, de pipérazino, de hexaméthylèneimino, de pyrrolino, ou de 3,4-didéhydropipéridinyle éventuellement substitué par un, ou deux (C₁-C₁₂)alkyle,
- (c) un carbonylamino de formule -NR²³₄₈COR²¹₄₈, dans laquelle R²³₄₈ est un hydrogène, ou un (C₁-C₄)alkyle et R²¹₄₈ est autre qu'un hydrogène, et sinon défini comme ci-dessus,
- (d) un sulfonylamino de formule -NR²³₄₈SO₂R²¹₄₈, dans laquelle R²¹₄₈ et R²³₄₈ sont tels que définis pour (c),
- (4) un -CH₂NL²₄₈L³₄₈, dans lequel L²₄₈ et L³₄₈, identiques ou différents, sont l'hydrogène, ou un (C₁-C₄)alkyle, ou un de ses sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptable lorsque X¹₄₈ est -CH₂NL²₄₈L³₄₈,
- Y¹₄₈ est trans-CH=CH-, cis-CH=CH-, -CH₂CH₂-, ou -C≡C- ;
- Z¹₄₈ est
- (1) un -CH₂-(CH₂)_{f48}-C(R²₄₈)₂, dans laquelle :
- R²₄₈ est un hydrogène, ou un fluoro et f₄₈ est 0, 1, 2 ou 3
- (2) un trans-CH₂-CH=CH-
- (3) -(Ph)(CH₂)_{g48}- dans laquelle (Ph) est 1,2-, 1,3-, 1,4-phénylène, et g₄₈ est 0, 1, 2 ou 3 ;
- avec la limitation que
- (1) R¹⁵₄₈, R¹⁶₄₈, R¹⁷₄₈ sont tous des hydrogènes lorsque - Z¹₄₈ est -(Ph)(CH₂)_{g48}- et
- (2) Z¹₄₈ est (Ph)-(CH₂)_{g48}- seulement si R¹⁵₄₈ est un hydrogène; tels que décrits dans GB 2070596.
- XXXXIX - Le dipyramidole ou ses analogues choisis dans le groupe constitué de dipyrimido-[5,4-d]-pyrimides basiques substituées de formule :



(XXXXIX)

dans laquelle de 2 à 4 des substituants R_{49}^1 , R_{49}^2 , R_{49}^3 , R_{49}^4 sont des entités basiques choisies parmi le groupe constitué d'un amino, d'un alkylamino inférieur, d'un dialkylamino dans lequel l'entité alkyle a de 1 à 12 atomes de carbone, un mono-hydroxy (alkyle inférieur)amino, un di-(hydroxy alkyle inférieur)alkylamino dans lequel l'entité alkyle a de 1 à 12 atomes de carbone, un (alcoxy inférieur-alkyle inférieur)-amino, un alkényle inférieur-amino, un cyclohexylamino, un phénylamino, un halophénylamino, un nitrophénylamino, un (alcoxyphényle inférieur)amino, un [(di-alkylamino inférieur)phényl]amino, un benzylamino, un semicarbazidyle, un hydrazinyle, un guanidyle, un éthylèneimino, un pipéridyle, un alkyle inférieur-pipéridyle, un alcoxy inférieur-pipéridyle, un hydroxy-pipéridyle, un pyrrolidyle, un alkyle inférieur-pyrrolidyle, un alcoxy inférieur-pyrrolidyle, un hydroxypyrrolidyle, un morpholye, un alkyle inférieur-morpholye, un alcoxy inférieur-morpholye, un hydroxymorpholye, un tétrahydropyridyle, un alkyle inférieur-tétrahydropyridyle, un alcoxy inférieur-tétrahydropyridyle, un hydroxy-tétrahydropyridyle, un hexaméthylèneimino, un alkyle inférieur-hexaméthylèneimino, un alcoxy inférieur-hexaméthylèneimino, un hydroxy-hexaméthylèneimino, un tétrahydroquinolyle, un alkyle inférieur-tétrahydroquinolyle, un alcoxy inférieur-tétrahydroquinolyle, un hydroxy-tétrahydroquinolyle, un pipérazyle, un alkyle inférieur-pipérazyle, un alcoxy inférieur-pipérazyle, un hydroxypipérazyle, et un N'-alkyle inférieur-pipérazyle, et les substituants restant R_{49}^1 à R_{49}^4 sont choisis parmi le groupe constitué de l'hydrogène, halogène, hydroxyle, mercapto, alkyle inférieur, phényle, alcoxy inférieur, di-alkyle inférieur-amino-alcoxy-inférieur, et un alkyle inférieur-thio, un phénylthio, un benzylthio, un alcoxy inférieur-alcoxy, leurs sels non toxiques de métaux alcalins et leurs sels non toxiques d'addition avec un acide, tels que décrits dans US 3,031,450.

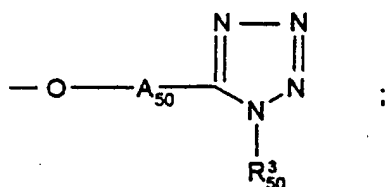
L - Le cilostazol ou un de ses analogues de formule :



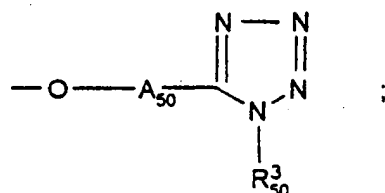
(L)

dans laquelle :

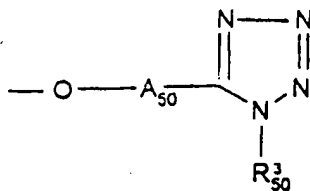
- R_{50}^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcanoyl inférieur, un groupe benzoyl ou un groupe phénylcoyle ;
- R_{50}^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou un groupe de formule :



- R_{50}^3 représente un groupe alcoyle inférieur, un groupe cycloalcoyle, un groupe cycloalcoylalcoyle, un groupe cycloalcoylalcoyle, un groupe phényle ou un groupe phénylcoyle ;
- A_{50} représente un groupe alcoylène inférieur ;
- la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyryl est une liaison simple ou une double liaison ;
- et la position du groupe répondant à la formule :



sur le squelette carbostyryl est la position 4, 5, 6, 7 ou 8 sous réserve qu'un seul groupe de formule ci-dessus puisse être fixé sur le squelette carbostyryl tout entier, ainsi, lorsque R_{50}^2 en position 4 représente

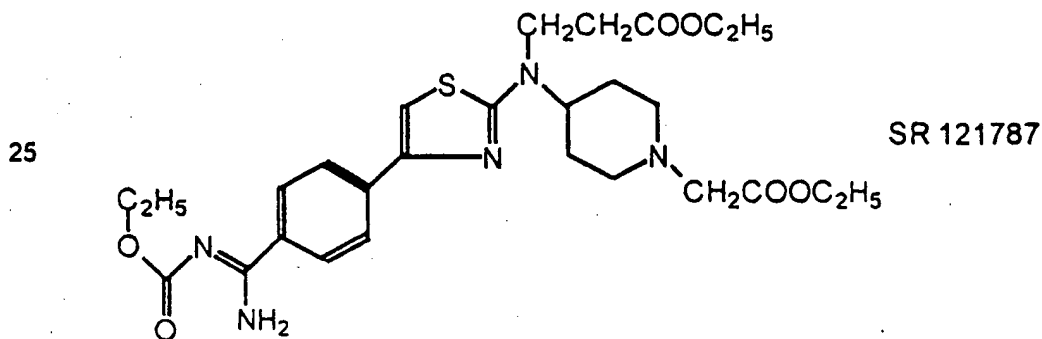


- 5 les positions 5, 6, 7 ou 8 ne présentent pas un tel groupe, le groupe phényle des groupes benzoyle, phényl-alcoyle ou phényle précités pouvant présenter un ou plusieurs substituants, tels que décrits dans BE 878.548.

10 Les antiagrégants plaquettaires préférés sont l'aspirine, la ticlopidine, le clopidogrel ou les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa. On notera néanmoins que l'utilisation de l'aspirine n'est pas recommandée chez des patients ayant subi une procédure de revascularisation telle qu'une angioplastie percutanée. Les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa préférés sont le :

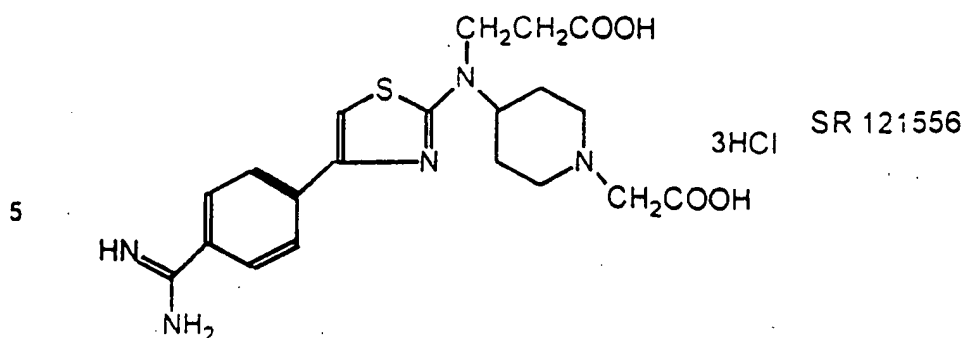
- 15 - N-(1-éthoxycarbonylméthyl-pipéridin-4-yl)-N-{4-[4-((N-éthoxycarbonylimino)(amino)-méthyl]-phényl]-thiazol-2-yl}-3-aminopropionate d'éthyle, désigné SR 121787A, et ses sels pharmaceutiquement acceptables, et
 - l'acide N-(1-carboxyméthyl-pipéridin-4-yl)-N-{4-[4-((amino)(imino)méthyl)-phényl]-thiazol-2-yl}-3-aminopropionique,
 20 et ses sels pharmaceutiquement acceptables, tels que le trichlorhydrate, désigné SR 121566.

Les formules du SR 121787 et du SR 121566 sont rappelées ci-dessous :



30

35



10 L'inhibiteur sélectif du facteur Xa, seul ou en combinaison avec un antiagrégant plaquettaire, est particulièrement utile pour le traitement ou la prophylaxie des états pathologiques tels que les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose ou au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après l'angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques, ou comme les

15 troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires, ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto-coronariens ou vis à vis de l'angor stable ou instable, ou encore, vis à vis de patients traités par une procédure

20 de revascularisation à risques de thrombose incluant les angioplasties percutanées, les prothèses endovasculaires, les prothèses vasculaires, les pontages aorto-coronariens.

Comme exemples de sels organiques pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les oxalate, maléate, fumarate, méthanesulfonate, benzoate, ascorbate,

25 pamoate, succinate, hexamate, bisméthylènesalicylate, éthanedisulfonate, acétate, propionate, tartrate, salicylate, citrate, gluconate, lactate, malate, cinnamate, mandélate, citraconate, aspartate, palmitate, stéarate, itaconate, glycolate, p-aminobenzoate, glutamate, benzènesulfonate et théophylline acétate ainsi que les sels formés à partir d'un acide aminé tel que le sel de lysine ou d'histidine.

30 Comme exemples de sels inorganiques pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, sulfamate, phosphate et nitrate.

La neutralisation du facteur X activé (Xa) (par l'antithrombine III) peut être catalysée par le pentasaccharide (PS) comme par l'héparine de bas poids moléculaire. Contrairement à l'héparine de bas poids moléculaire, le pentasaccharide est

35 totalement dénué d'activité sur la thrombine. En outre, le pentasaccharide modifie peu les tests de l'hémostase et notamment le test "du temps de céphaline activée"

ou "activated partial thromboplastin time" (APTT) sur du plasma humain et contrairement à l'héparine, il ne potentialise pas l'ADP ou l'agrégation plaquettaire induite par le collagène.

Néanmoins, les effets antithrombotiques du pentasaccharide ont été démontrés
5 après administration intraveineuse (i.v.) et sous cutanée (s.c.) dans différents modèles animaux avec différents types de thromboses induites (le modèle de stase veineuse chez le rat, le modèle de shunt artério-veineux chez le rat, le modèle de Wessler chez le lapin) (Hobellen PMJ *et al*, *Thromb. & Haemost.*, 1996, 63(2), 265-270 et Amar J. *et al*, *Br. J. Haematol.*, 1990, 76, 94-100). En ce qui concerne le
10 risque de saignement, la perte de sang à forte dose de PS testée sur des rats (21,7 mg/kg) est identique à celle constatée avec 200 unités anti Xa/kg d'héparine, indiquant ainsi que le PS n'accroît que peu la perte de sang comparativement à l'héparine standard ou les HBPM.

Afin d'illustrer l'invention et à titre d'exemple, on donnera ci-après les résultats
15 obtenus lors de l'étude de la potentialisation de l'effet antithrombotique chez le lapin par la co-administration d'un inhibiteur sélectif du facteur Xa et d'un antiagrégant plaquettaire. En tant qu'inhibiteur sélectif du facteur Xa le SR 90107 / ORG 31540 (ou PS) a été choisi et l'antiagrégant plaquettaire a été choisi parmi les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa, à savoir le SR 121787A.

20 Le but de cet essai était donc de déterminer les effets antithrombotiques artériels de la co-administration d'un anti Xa, le pentasaccharide SR 90107 / ORG 31540 et d'un antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa, SR 121787A.

Des lapins mâles New-Zealand pesant 2,7 à 3 kg provenant de l'élevage Lago (France) ont été utilisés. Ils étaient hébergés dans des conditions standard.

25 La formation du thrombus était induite par la stimulation électrique externe de la carotide commune gauche selon la méthode de Hladovec I. *et al*. (*Experimental arterial thrombosis in rats with continuous registration. Thromb. Diathes. Haemor.* 1971; 26 : 407-410). Les lapins étaient anesthésiés avec du pentobarbital à la dose de 30 mg/kg iv. Un segment de l'artère carotide gauche était exposé et isolé par un
30 morceau de film isolant. Des électrodes étaient insérées sous l'artère. Une striction partielle induisant une réduction de 20% du débit était réalisée sur l'artère. Celle-ci était alors stimulée à l'aide d'un courant de 2,5 mA délivré par un stimulateur à courant constant pendant 3 minutes. L'occlusion thrombotique était évaluée par la mesure continue du débit du sang dans la carotide par l'intermédiaire d'un débitmètre
35 électromagnétique NARCO. Cette mesure était réalisée pendant une période d'observation de 45 minutes.

Pour le traitement, des solutions de SR 90107 / ORG 31540 et de SR 121787A étaient préparées extemporanément dans une solution saline. Les solutions de SR 90107 / ORG 31540 étaient injectées par voie iv 5 minutes avant l'induction de la thrombose dans un volume de 1 ml/kg. Le SR 121787A était administrée par voie orale 2 heures auparavant.

Les résultats étaient calculés et exprimés comme le % de réduction du débit sanguin à divers temps par rapport au temps 0. Ils sont regroupés sur la figure 1.

Chez les animaux témoins, le débit était progressivement réduit de 20.9 ± 2.1 à 3.8 ± 2.5 ml/min ($n = 8$: moyenne pour 8 animaux) en 15 minutes et 1.5 ± 1.4 ml/min en 20 min. Il se maintenait ensuite à ce niveau jusqu'à 45 minutes. Le SR 90107 / ORG 31540, à la dose de 300 nmol/kg, n'avait aucune influence sur cette diminution de débit. 600 nmol/kg de SR 90107 / ORG 31540 la réduisait légèrement mais non significativement.

SR 121787A administré 2 heures avant en tant que seul principe actif, à la dose orale de 10 mg/kg ne modifiait pas significativement l'évolution du débit carotidien tandis que 20 mg/kg inhibait presque totalement la chute de ce dernier.

La co-administration du pentasaccharide SR 90107 / ORG 31540 et de l'antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa le SR 121787A, à des doses séparément inactives (respectivement 300 nmol/kg iv et 10 mg/kg po), a complètement protégé contre la réduction du débit et donc contre la thrombose artérielle ainsi induite.

Aucun effet toxicologique du SR 90107 / ORG 31540 n'a été observé sur quelque espèce animale que ce soit, et quelle que soit la concentration testée dans les études de toxicité appropriées et par dosages répétés (sur une période de 4 semaines avec jusqu'à 10 mg/kg sous cutanés). Le SR 90107 / ORG 31540 n'est pas mutagène dans le test de AMES, ou dans le test de réparation de l'ADN.

Ainsi l'utilisation d'un inhibiteur sélectif direct du facteur Xa, tel que le DX-9065a ou d'un inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa, tel qu'un oligosaccharide, seul ou en combinaison avec un antiagrégant plaquettaire est particulièrement bénéfique vis à vis d'états pathologiques tels que les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose ou au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou comme les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires ou de pontages aorto coronariens, ou, vis à

vis de l'angor stable ou instable, ou encore *vis à vis* de patients traités par une procédure de revascularisation à risques de thrombose incluant les angioplasties percutanées, les prothèses endovasculaires, les prothèses vasculaires, les pontages aorto-coronariens.

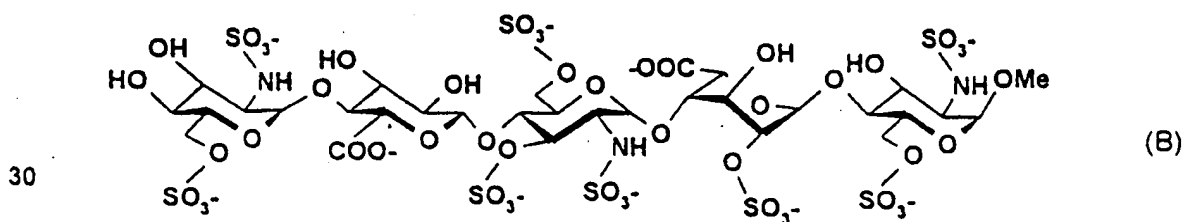
5 En outre, l'utilisation d'un inhibiteur sélectif direct du facteur Xa, tel que le DX-9065a ou d'un inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa, tel qu'un oligosaccharide, seul ou en association avec les antiagrégants plaquettaires, ne majore pas le risque hémorragique.

10 L'association d'un inhibiteur sélectif direct du facteur Xa, tel que le DX-9065a ou d'un inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa, tel qu'un oligosaccharide et de l'antiagrégant plaquettaire peut être formulée dans les compositions pharmaceutiques utilisables par voie orale ou parentérale, notamment par voie sous cutanée, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques.

15 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs inhibiteurs sélectifs directs ou indirect du facteur Xa agissant via l'antithrombine III en association avec un ou plusieurs composés à activité antiagrégante plaquettaire, et, éventuellement un ou plusieurs véhicules pharmaceutiquement acceptables.

20 Les compositions pharmaceutiques préférées de l'invention comprennent un antagoniste de la glycoprotéine IIb/IIIa en tant qu'antiagrégant plaquettaire et le méthyl O-(2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide β -D-glucopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-déoxy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulpho- α -D-glucopyranoside dont l'anion a la structure (B).

25



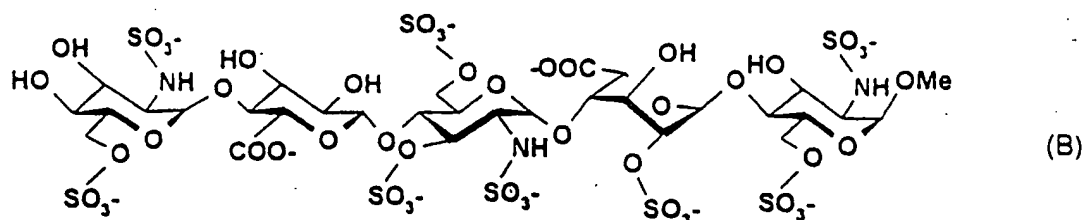
ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en tant qu'inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa.

35 Un autre groupe de compositions pharmaceutiques préféré est constitué des compositions comprenant le méthyl O-(2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- α -D-

glucopyranosyl)-(1→4)-O-(acide β -D-glucopyranosyluronique)-(1→4)-O-(2-déoxy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-O-(acide 2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronique)-(1→4)-2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulpho- α -D-glucopyranoside dont l'anion a la structure (B)

5

10



ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en tant qu'inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa, et, l'aspirine, en tant qu'antiagrégant plaquettaire.

15

Les compositions pharmaceutiques, objet de la présente invention, se présentent de préférence sous forme d'unités de dosage contenant une quantité prédéterminée des principes actifs, telle que précisée ci-dessous. Les formes unitaires d'administration par voie orale comprennent les comprimés, les gélules, les poudres, les granules, les microgranules.

20

L'antiagrégant plaquettaire peut être formulé selon des méthodes bien connues de l'homme de l'art. Il en est de même pour l'inhibiteur sélectif du facteur Xa.

Dans la formulation des associations des principes actifs pour la préparation des compositions pharmaceutiques selon la présente invention, on tiendra compte de la nature des principes actifs entrant dans l'association.

25

Ainsi, lorsque l'inhibiteur sélectif du facteur Xa est un oligosaccharide, celui-ci est de préférence utilisé sous forme de sel d'addition dans la composition, par exemple sous forme de sel sodique.

Normalement, les oligosaccharides sous forme de leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ne sont pas chimiquement incompatibles avec les antiagrégants plaquettaires non salifiés. Toutefois, certains de ces derniers sont également utilisés sous forme de sels d'addition acides. En tout état de cause, il est préférable de maintenir les principes actifs séparés selon des techniques bien connues de la littérature.

30

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention sont particulièrement indiquées dans le traitement ou la prophylaxie des états pathologiques tels que les

35

troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles tromboemboliques associés à l'athérosclérose ou au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après l'angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques, ou comme les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires, ou encore, lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto-coronariens ou vis à vis de l'angor stable ou instable, ou encore, vis à vis de patients traités par une procédure de revascularisation à risques de thrombose incluant les angioplasties percutanées, les prothèses endovasculaires, les prothèses vasculaires, les pontages aorto-coronariens.

Les associations selon l'invention peuvent être formulés dans des compositions pharmaceutiques pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme, pour le traitement des maladies susdites.

Les associations selon l'invention peuvent être utilisés à des doses journalières de l'inhibiteur sélectif du facteur Xa ou de l'antiagrégant plaquettaire de 0,1 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter.

Chez l'être humain, la dose peut varier pour chacun des composants de 1 à 500 mg par jour, selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif. De préférence, le pentasaccharide est administré à des doses comprises entre 0,30 mg et 30 mg par patient et par jour.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage contenant de 0,1 à 50 mg dudit principe actif par unité de dosage.

Les compositions de l'invention sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par la voie digestive ou parentérale et sont présentées sous des formes diverses, telles que par exemple, des solutions injectables ou buvables, dragées, comprimés ou gélules. Les solutions injectables sont les formes pharmaceutiques préférées.

Dans les composition pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueuse, locale ou rectale, l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes

d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

5 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité
10 prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des
15 agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

20 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

25 Pour une administration transmuqueuse, les principes actifs peuvent être formulés en présence d'un promoteur tel qu'un sel biliaire, d'un polymère hydrophile tel que par exemple l'hydropropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le dextran, la polyvinylpyrrolidone, les pectines, les amidons, la gélatine, la caséine, les
30 acides acryliques, les esters acryliques et leurs copolymères, les polymères ou copolymères de vinyle, les alcools vinyliques, les alcoxypolymères, les polymères d'oxyde de polyéthylène, les polyéthers ou leur mélange.

Les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α , β ou γ cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

5 Un des principe actif, par exemple l'oligosaccharide inhibiteur du facteur Xa, peut également être libéré par un ballonnet le contenant ou par un extenseur endovasculaire introduit dans les vaisseaux sanguins. L'efficacité pharmacologique du principe actif n'est ainsi pas affectée.

De préférence, l'inhibiteur sélectif du facteur Xa est administré par voie intraveineuse ou sous cutanée.

10 Dans les associations thérapeutiques selon la présente invention, les formes pharmaceutiques contiennent, de préférence, 8 à 30 mg de l'inhibiteur sélectif du facteur Xa et 10 à 200 mg du composé antiagrégant plaquettaire.

L'association de 15 à 25 mg d'inhibiteur sélectif du facteur Xa et de 10 à 30 mg de l'antiagrégant plaquettaire est particulièrement avantageuse. Mieux encore, les
15 formes pharmaceutiques de la présente invention comprennent 20 mg d'un pentasaccharide inhibiteur sélectif du facteur Xa et 20 mg d'un antiagrégant plaquettaire.

20

25

30

35

REVENDICATIONS

5

1. Utilisation d'inhibiteurs sélectifs directs ou indirects du facteur Xa agissant via l'antithrombine III, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs composés à activité antiagrégante plaquettaire, pour la préparation de médicaments destinés à prévenir et à traiter les maladies thromboemboliques artérielles.

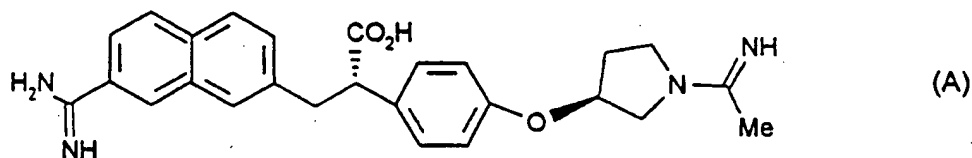
10

2. Utilisation selon la revendication 1, d'un inhibiteur sélectif direct ou indirect du facteur Xa agissant via l'antithrombine III, seul ou en combinaison avec un composé à activité antiagrégante plaquettaire.

15

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que l'on utilise en tant qu'inhibiteur sélectif direct du facteur Xa l'acide (2S)-2-[4-[[[(3S)-1-acétimidoyl-3-pyrrolidinyloxy]phényl]-3-(7-amidino-2-naphtyl)propanoïque de structure (A)

20



ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

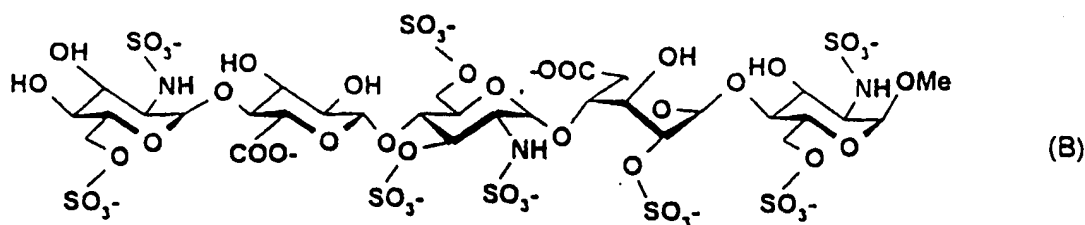
25

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que l'on utilise en tant qu'inhibiteur indirect du facteur Xa un oligosaccharide.

30

5. Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que l'inhibiteur indirect du facteur Xa est le méthyl O-(2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide β -D-glucopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-déoxy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulpho- α -D-glucopyranoside dont l'anion a la structure (B)

35



5

ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation de médicaments destinés à prévenir et à traiter les maladies thromboemboliques artérielles chez des patients non traités par une procédure de revascularisation, telle que l'angioplastie percutanée, caractérisée en ce que l'on utilise en tant qu'antiagrégant plaquettaire l'aspirine.

15

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que l'on utilise, en tant qu'antiagrégant plaquettaire, la ticlopidine ou le clopidogrel.

20

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendication 1 à 5 caractérisée en ce que, l'on utilise en tant qu'antiagrégant plaquettaire, un antagoniste de la glycoprotéine IIb/IIIa.

25

9. Utilisation selon la revendication 8 caractérisée en ce que l'antagoniste de la glycoprotéine IIb/IIIa est choisi parmi

- le N-(1-éthoxycarbonylméthyl-pipéridin-4-yl)-N-{4-[4-((N-éthoxycarbonylimino)(amino)méthyl)-phényl]-thiazol-2-yl}-3-aminopropionate d'éthyle,
 - l'acide N-(1-carboxyméthyl-pipéridin-4-yl)-N-{4-[4-((amino)(imino)méthyl)phényl]-thiazol-2-yl}-3-aminopropionique,
- et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

30

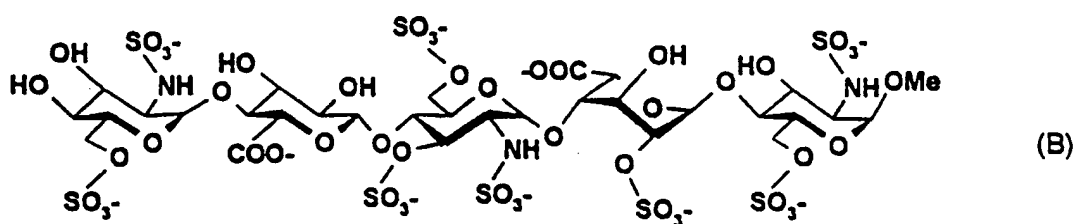
10. Utilisation selon la revendication 9 caractérisée en ce que l'antagoniste de la glycoprotéine IIb/IIIa est le N-(1-éthoxycarbonylméthyl-pipéridin-4-yl)-N-{4-[4-((N-éthoxycarbonylimino)(amino)méthyl)-phényl]-thiazol-2-yl}-3-aminopropionate d'éthyle ou le trichlorhydrate de l'acide N-(1-carboxyméthyl-pipéridin-4-yl)-N-{4-[4-((amino)(imino)méthyl)phényl]-thiazol-2-yl}-3-aminopropionique.

35

11. Compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs inhibiteurs sélectifs directs ou indirects du facteur Xa agissant via l'antithrombine III en association avec

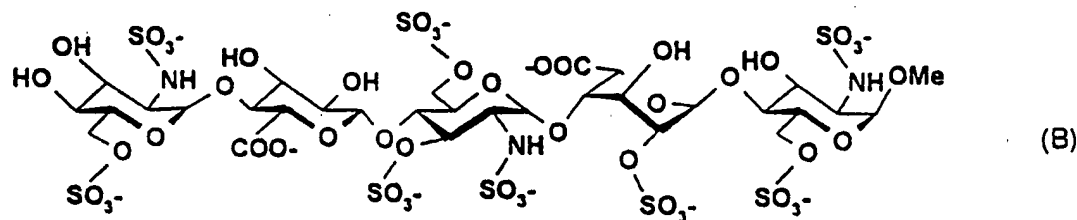
un ou plusieurs composés à activité antiagrégante plaquettaire, et, éventuellement un ou plusieurs véhicules pharmaceutiquement acceptables.

12. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 comprenant un antagoniste de la glycoprotéine IIb/IIIa en tant qu'antiagrégant plaquettaire et le méthyl O-(2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide β -D-glucopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-déoxy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulpho- α -D-glucopyranoside dont l'anion a la structure (B)



ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en tant qu'inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa.

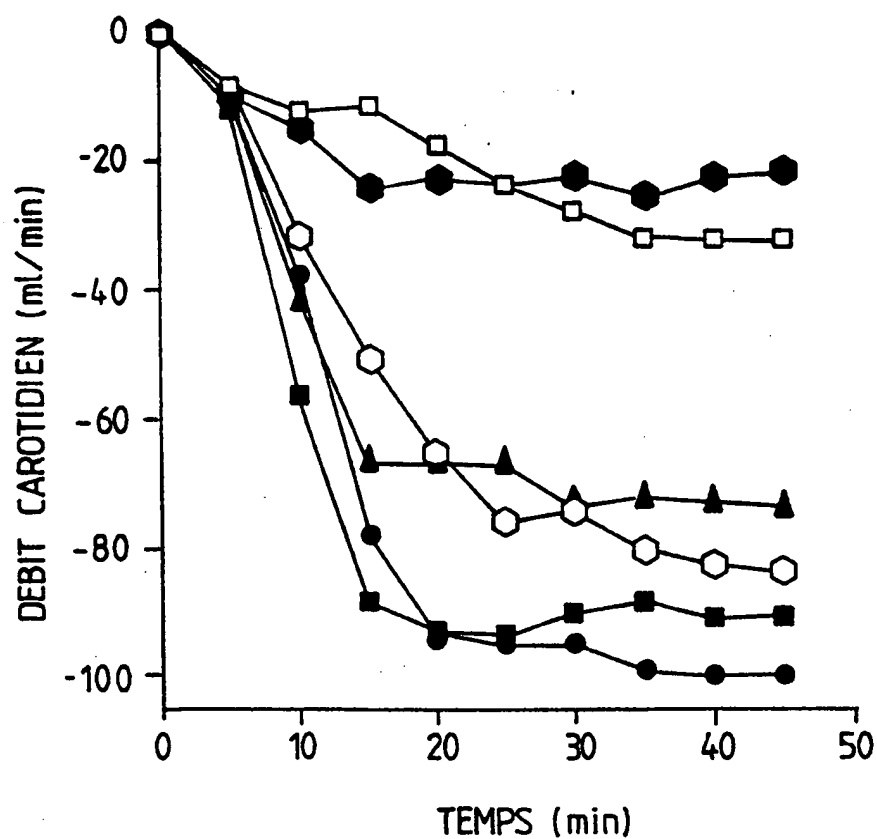
13. Compositions pharmacologiques selon la revendication 11 comprenant le méthyl O-(2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide β -D-glucopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-déoxy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(acide 2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronique)-(1 \rightarrow 4)-2-déoxy-2-sulfoamino-6-O-sulpho- α -D-glucopyranoside dont l'anion a la structure (B)



ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en tant qu'inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa et l'aspirine, en tant qu'antiagrégant plaquettaire.

14. Utilisation selon la revendication 1, lesdits médicaments étant actifs *vis à vis* d'états pathologiques tels que les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose ou au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou comme les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires, ou encore, lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, ou de pontages aorto coronariens, ou, *vis à vis* de l'angor stable ou instable, ou encore, *vis à vis* de patients traités par une procédure de revascularisation à risques de thrombose incluant les angioplasties percutanées, les prothèses endovasculaires, les prothèses vasculaires, les pontages aorto-coronariens.

1/1



- SR 121787A
(10 mg/kg po)
+ SR 90107A (300 nmol/kg iv)
- SR 121787A
(20 mg/kg po)
- ▲ SR 90107A
(600 nmol/kg iv)
- SR 12787A
(10 mg/kg po)
- SR 90107A
(300 nmol/kg iv)
- TEMOINS

FIG 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/00 A61K31/70 A61K31/40 //(A61K31/70,31:60,31:435,31:445),(A61K31/40,31:60,31:435,31:445)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	A. VUILLEMENOT ET AL.: "SUSTAINED ANTI-THROMBOTIC ACTIVITY OF A SULPHATED PENTASACCHARIDE, A PURE ANTI FACTOR-Xa INHIBITOR ADMINISTERED AS UNIQUE ANTICOAGULANT IN CORONARY ANGIOPLASTY" EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 18, August 1997, page 622 XP002078330 see the whole document	1,2,4-6, 11-14
P,X	B. KAISER ET AL.: "GLYCOPROTEIN IIb/IIIa INHIBITORS POTENTIATE THE INHIBITION OF THROMBIN GENERATION BY FACTOR Xa BUT NOT BY THROMBIN INHIBITORS" BLOOD, vol. 90, no. 10, 15 November 1997, page 97B XP002078331 see abstract 3145	11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 1998

Date of mailing of the international search report

01/10/1998

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01172

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>HERBERT ET AL.: "DX 9065A, a novel, synthetic, selective and orally active inhibitor of Factor Xa: in vitro and in vivo studies"</p> <p>J. PHARMACOL. EXP. THER., vol. 276, no. 3, March 1996, pages 1030-1038, XP002057652</p> <p>* page 1037 right column, last paragraph *</p> <p>see page 1038</p>	1-5, 11, 14
X	<p>KUNITADA ET AL.: "Factor Xa inhibitors"</p> <p>CURR. PHARM. DESIGN, vol. 2, no. 5, October 1996, pages 531-542, XP002057653</p> <p>* page 532 right column *</p> <p>"AT-III-dependent inhibitors" *</p> <p>* page 535 right column : "low molecular, AT-III independent inhibitors", table 1 *</p> <p>see page 537, right-hand column</p> <p>see page 540, left-hand column</p>	1-5, 14
X	<p>SCHIELE F J ET AL: "INITIAL EXPERIENCE OF A SULPHATED PENTASACCHARIDE, A PURE FACTOR XA INHIBITOR, IN CORONARY ANGIOPLASTY" CIRCULATION, vol. 94, no. 8, 15 October 1996, XP002046076</p> <p>see the whole document</p>	1, 2, 4, 5, 7, 11, 13, 14
X	<p>HERBERT ET AL.: "SR90107A/Org 31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent" CARDIOVASC. DRUG REV., vol. 15, no. 1, 21 March 1997, pages 1-26, XP002057654 (SPRING)</p> <p>* page 14 paragraphs 3 and 5 *</p>	1, 2, 4, 5, 14
X	<p>CADROY Y ET AL: "ANTITHROMBOTIC EFFECTS OF SYNTHETIC PENTASACCHARIDE WITH HIGH AFFINITY FOR PLASMA ANTITHROMBIN III IN NON-HUMAN PRIMATES" THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, vol. 70, no. 4, pages 631-635, XP002046072</p> <p>see the whole document</p>	1, 2, 4, 5, 14

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01172

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ZANDBERG ET AL.: "Effect of the synthetic pentasaccharide ORG 31540/SR90107 and heparin on thrombolysis and reocclusion after successful lysis of a thrombus in the femoral artery of a rabbit"</p> <p>FIBRINOLYSIS, vol. 10, no. suppl3, 24 - 28 June 1996, page 83 XP002057655 *abstract number 283 *</p> <p>---</p>	1,2,4,5, 14
X	<p>VAN AMSTERDAM ET AL.: "Evaluation of ORG 31540/SR 90107A in preclinical models of thrombosis"</p> <p>THROMB. HAEMOST., vol. suppl., 6 - 12 June 1997, page 2834 XP002057656 * abstract number PS-2834, surtout tableau I "PS-aorta" *</p> <p>---</p>	1,2,4,5
X	<p>EP 0 540 051 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 5 May 1993 cited in the application see abstract see page 5, line 13 - line 18 see page 10, line 37 - line 55; example 45 see page 86, line 39 - page 90, line 56; claims</p> <p>---</p>	1-3,14
X	<p>YAMASHITA ET AL.: "The antithrombotic effect of synthetic low molecular weight human factor Xa inhibitor, DX-9065A, on HE-NE laser-induced thrombosis in rat mesenteric microvessels"</p> <p>THROMB. RES., vol. 85, no. 1, January 1997, pages 45-51, XP002057657 see the whole document</p> <p>---</p>	1-3,14
X	<p>KAISER ET AL.: "Factor Xa versus Factor IIa inhibitors"</p> <p>CLIN. APPL. THROMB. HEMOST., vol. 3, no. 1, January 1997, pages 16-24, XP002057658 see page 20, right-hand column, last paragraph see page 21</p> <p>---</p>	1-3,14
X	<p>FUKUDA ET AL.: "Beneficial effect of DX-9065A, a selective factor Xa inhibitor, in a ferric chloride-induced arterial thrombosis model in rats"</p> <p>JPN J. PHARMACOL., vol. 71, no. sup.1, 1996, page 327p XP002057659 *abstract number P-1074 *</p> <p>---</p>	1-3,14
	<p>--- -/--</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01172

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VOGEL ET AL.: "Two new closely related rat models with relevance to arterial thrombosis - Efficacies of different antithrombotic drugs" THROMB. HAEMOST., vol. 77, no. 1, January 1997, pages 183-189, XP002057660 see the whole document	1,2,4,5, 14
Y	---	6,7, 11-13
X	HERBERT ET AL.: "Biochemical and pharmacological properties of SANORG 32701: comparison with the "synthetic pentasaccharide" (SR 90107/ ORG 31540) and standard heparin" CIRC. RES., vol. 79, no. 3, September 1996, pages 590-600, XP002057661 see abstract see page 596, left-hand column see page 598; figure 9 see page 599, right-hand column see page 600	1,2,4, 11,14
X	VERSTRAETE ET AL.: "Novel antithrombotic drugs in development" DRUGS, vol. 49, no. 6, 1995, pages 856-884, XP002057662 *from page 857 to page 861 left column* see page 877 * page 878 point 17: conclusion *	1,2,11
Y	---	6-8, 12-14
A	---	3-5
Y	BERNAT ET AL.: "The synthetic pentasaccharide SR 90107A/Org 31540 enhances tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis in rabbits" FIBRINOLYSIS, vol. 10, no. 3, 1996, pages 151-157, XP002046074 see page 151 see page 155 - page 156	6-8, 11-14
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01172

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FITZGERALD ET AL.: "Specific glycoprotein IIb/IIIa antagonists: will they be an improvement on aspirin in atherogenic cardiovascular disease?" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 5, no. 11, 1995, pages 1143-1146, XP002057666 see the whole document	6-8, 11-14
A	HERAULT ET AL.: "In vitro inhibition of heparin-induced platelet aggregation in plasma from patients with HIT by SR 121566, a newly developed Gp IIb/IIIa antagonist" BLOOD COAGUL. FIBRINOLYSIS, vol. 8, no. 3, April 1997, pages 206-207, XP002057667 see the whole document	9,10
A	SAVI ET AL.: "SR 121787: a potent, synthetic and orally active platelet fibrinogen receptor antagonist" THROMB. HAEMOST., vol. suppl, June 1997, page 1599 XP002057668 see the whole document	9,10
A	EP 0 138 632 A (CHOAY) 24 April 1985 see the whole document	1,2,4,5, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 98/01172

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 12
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Due to the large number of compounds defined in the claims, the search has been based on the fundamental idea of the application and on the compounds mentioned in the examples of the description.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01172

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
		AU 666137 B	01-02-1996
		AU 2747092 A	06-05-1993
		CA 2081836 A	01-05-1993
		CN 1072677 A	02-06-1993
		CN 1168885 A	31-12-1997
		CN 1168886 A	31-12-1997
		DE 69209615 D	09-05-1996
		DE 69209615 T	09-01-1997
		DK 540051 T	06-05-1996
		ES 2088073 T	01-08-1996
		FI 924932 A	01-05-1993
		GR 3019832 T	31-08-1996
		HR 921147 A	31-10-1995
		HU 65890 A	28-07-1994
		JP 5208946 A	20-08-1993
		MX 9206295 A	01-08-1993
		NO 302948 B	11-05-1998
		NZ 244936 A	26-05-1995
		PL 170312 B	29-11-1996
		US 5576343 A	19-11-1996
		US 5620991 A	15-04-1997
		ZA 9208276 A	06-05-1993
EP 138632 A	24-04-1985	FR 2548189 A	04-01-1985
		CA 1262600 A	31-10-1989
		JP 60025995 A	08-02-1985

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No

PCT/FR 98/01172

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K31/00 A61K31/70 A61K31/40 //(A61K31/70,31:60,31:435,31:445),(A61K31/40,31:60,31:435,31:445)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie :	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	A. VUILLEMENOT ET AL.: "SUSTAINED ANTI-THROMBOTIC ACTIVITY OF A SULPHATED PENTASACCHARIDE, A PURE ANTI FACTOR-Xa INHIBITOR ADMINISTERED AS UNIQUE ANTICOAGULANT IN CORONARY ANGIOPLASTY" EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 18, août 1997, page 622 XP002078330 voir le document en entier	1,2,4-6, 11-14
P, X	B. KAISER ET AL.: "GLYCOPROTEIN IIb/IIIa INHIBITORS POTENTIATE THE INHIBITION OF THROMBIN GENERATION BY FACTOR Xa BUT NOT BY THROMBIN INHIBITORS" BLOOD, vol. 90, no. 10, 15 novembre 1997, page 97B XP002078331 voir abrégé 3145	11
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 22 septembre 1998		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 01/10/1998
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Hoff, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demr Internationale No

PCT/FR 98/01172

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>HERBERT ET AL.: "DX 9065A, a novel, synthetic, selective and orally active inhibitor of Factor Xa: in vitro and in vivo studies"</p> <p>J. PHARMACOL. EXP. THER., vol. 276, no. 3, mars 1996, pages 1030-1038, XP002057652</p> <p>* page 1037 colonne de droite dernier paragraphe *</p> <p>voir page 1038</p> <p>---</p>	1-5,11, 14
X	<p>KUNITADA ET AL.: "Factor Xa inhibitors"</p> <p>CURR. PHARM. DESIGN, vol. 2, no. 5, octobre 1996, pages 531-542, XP002057653</p> <p>* page 532 colonne de droite: "AT-III-dependent inhibitors" *</p> <p>* page 535 colonne de droite: "low molecular, AT-III independent inhibitors", table 1 *</p> <p>voir page 537, colonne de droite</p> <p>voir page 540, colonne de gauche</p> <p>---</p>	1-5,14
X	<p>SCHIELE F J ET AL: "INITIAL EXPERIENCE OF A SULPHATED PENTASACCHARIDE, A PURE FACTOR XA INHIBITOR, IN CORONARY ANGIOPLASTY" CIRCULATION, vol. 94, no. 8, 15 octobre 1996, XP002046076</p> <p>voir le document en entier</p> <p>---</p>	1,2,4,5, 7,11,13, 14
X	<p>HERBERT ET AL.: "SR90107A/Org 31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent" CARDIOVASC. DRUG REV., vol. 15, no. 1, 21 mars 1997, pages 1-26, XP002057654 (SPRING)</p> <p>* page 14 paragraphes 3 et 5 *</p> <p>---</p>	1,2,4,5, 14
X	<p>CADROY Y ET AL: "ANTITHROMBOTIC EFFECTS OF SYNTHETIC PENTASACCHARIDE WITH HIGH AFFINITY FOR PLASMA ANTITHROMBIN III IN NON-HUMAN PRIMATES" THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, vol. 70, no. 4, pages 631-635, XP002046072</p> <p>voir le document en entier</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2,4,5, 14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema: internationale No
PCT/FR 98/01172

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>ZANDBERG ET AL.: "Effect of the synthetic pentasaccharide ORG 31540/SR90107 and heparin on thrombolysis and reocclusion after successful lysis of a thrombus in the femoral artery of a rabbit" FIBRINOLYSIS, vol. 10, no. suppl3, 24 - 28 juin 1996, page 83 XP002057655 * résumé numéro 283 *</p> <p>---</p>	1,2,4,5,14
X	<p>VAN AMSTERDAM ET AL.: "Evaluation of ORG 31540/SR 90107A in preclinical models of thrombosis" THROMB. HAEMOST., vol. suppl., 6 - 12 juin 1997, page 2834 XP002057656 * résumé numéro PS-2834, surtout tableau I "PS-aorta" *</p> <p>---</p>	1,2,4,5
X	<p>EP 0 540 051 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 5 mai 1993 cité dans la demande voir abrégé voir page 5, ligne 13 - ligne 18 voir page 10, ligne 37 - ligne 55; exemple 45 voir page 86, ligne 39 - page 90, ligne 56: revendications</p> <p>---</p>	1-3,14
X	<p>YAMASHITA ET AL.: "The antithrombotic effect of synthetic low molecular weight human factor Xa inhibitor, DX-9065A, on HE-NE laser-induced thrombosis in rat mesenteric microvessels" THROMB. RES., vol. 85, no. 1, janvier 1997, pages 45-51, XP002057657 voir le document en entier</p> <p>---</p>	1-3,14
X	<p>KAISER ET AL.: "Factor Xa versus Factor IIa inhibitors" CLIN. APPL. THROMB. HEMOST., vol. 3, no. 1, janvier 1997, pages 16-24, XP002057658 voir page 20, colonne de droite, dernier alinéa voir page 21</p> <p>---</p>	1-3,14
	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No

PCT/FR 98/01172

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FUKUDA ET AL.: "Beneficial effect of DX-9065A, a selective factor Xa inhibitor, in a ferric chloride-induced arterial thrombosis model in rats" JPN J. PHARMACOL., vol. 71, no. sup.1, 1996, page 327p XP002057659 * résumé numéro P-1074 *	1-3,14
X	VOGEL ET AL.: "Two new closely related rat models with relevance to arterial thrombosis - Efficacies of different antithrombotic drugs" THROMB. HAEMOST., vol. 77, no. 1, janvier 1997, pages 183-189, XP002057660 voir le document en entier	1,2,4,5,14
Y	---	6,7,11-13
X	HERBERT ET AL.: "Biochemical and pharmacological properties of SANORG 32701: comparison with the "synthetic pentasaccharide" (SR 90107/ ORG 31540) and standard heparin" CIRC. RES., vol. 79, no. 3, septembre 1996, pages 590-600, XP002057661 voir abrégé voir page 596, colonne de gauche voir page 598; figure 9 voir page 599, colonne de droite voir page 600	1,2,4,11,14
X	VERSTRAETE ET AL.: "Novel antithrombotic drugs in development" DRUGS, vol. 49, no. 6, 1995, pages 856-884, XP002057662 * de la page 857 à la page 861 colonne de gauche * voir page 877 * page 878 point 17: conclusion *	1,2,11
Y	---	6-8,12-14
A	---	3-5

	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demo Internationale No
PCT/FR 98/01172

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités. avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>BERNAT ET AL.: "The syntheric pentasaccharide SR 90107A/Org 31540 enhances tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis in rabbits" FIBRINOLYSIS, vol. 10, no. 3, 1996, pages 151-157, XP002046074 voir page 151 voir page 155 - page 156</p>	6-8, 11-14
Y	<p>FITZGERALD ET AL.: "Specific glycoprotein IIb/IIIa antagonists: will they be an improvement on aspirin in atherogenic cardiovascular disease ?" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 5, no. 11, 1995, pages 1143-1146, XP002057666 voir le document en entier</p>	6-8, 11-14
A	<p>HERAULT ET AL.: "In vitro inhibition of heparin-induced platelet aggregation in plasma from patients with HIT by SR 121566, a newly developed Gp IIb/IIIa antagonist" BLOOD COAGUL. FIBRINOLYSIS, vol. 8, no. 3, avril 1997, pages 206-207, XP002057667 voir le document en entier</p>	9,10
A	<p>SAVI ET AL.: "SR 121787: a potent, synthetic and orally active platelet fibrinogen receptor antagonist" THROMB. HAEMOST., vol. suppl, juin 1997, page 1599 XP002057668 voir le document en entier</p>	9,10
A	<p>EP 0 138 632 A (CHOAY) 24 avril 1985 voir le document en entier</p>	1,2,4,5, 14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C. demande internationale n°

PCT/FR 98/01172

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n°s 1,2,4,6,8,11,12 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
A cause du grand nombre de composés définis par le libellé des revendications, la recherche a été réalisée sur l'idée fondamentale de la demande et les composés mentionnés dans les exemples de la description.

3. ☐ Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au... nombres de familles de brevets

Dema 'internationale No

PCT/FR 98/01172

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
		AU 666137 B	01-02-1996
		AU 2747092 A	06-05-1993
		CA 2081836 A	01-05-1993
		CN 1072677 A	02-06-1993
		CN 1168885 A	31-12-1997
		CN 1168886 A	31-12-1997
		DE 69209615 D	09-05-1996
		DE 69209615 T	09-01-1997
		DK 540051 T	06-05-1996
		ES 2088073 T	01-08-1996
		FI 924932 A	01-05-1993
		GR 3019832 T	31-08-1996
		HR 921147 A	31-10-1995
		HU 65890 A	28-07-1994
		JP 5208946 A	20-08-1993
		MX 9206295 A	01-08-1993
		NO 302948 B	11-05-1998
		NZ 244936 A	26-05-1995
		PL 170312 B	29-11-1996
		US 5576343 A	19-11-1996
		US 5620991 A	15-04-1997
		ZA 9208276 A	06-05-1993
EP 138632 A	24-04-1985	FR 2548189 A	04-01-1985
		CA 1262600 A	31-10-1989
		JP 60025995 A	08-02-1985